



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 039**

51 Int. Cl.:
A61K 38/22 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00937710 .2**
86 Fecha de presentación : **23.05.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1181043**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2002**

54 Título: **Utilización de las exendinas y de agonistas de las mismas en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.**

30 Prioridad: **01.06.1999 US 323867**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **AMYLIN PHARMACEUTICALS, Inc.**
9373 Towne Centre Drive
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es: **Hiles, Richard y**
Prickett, Kathryn, S.

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

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

DESCRIPCIÓN

Utilización de las exendinas y de agonistas de las mismas en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una utilización en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.

10 **Antecedentes**

La siguiente descripción resume la información relacionada con la presente invención. Ello no significa que alguna parte de la información proporcionada en la presente memoria se refiera a técnicas anteriores a la invención ahora reivindicada, ni que alguna de las publicaciones a las que se hace referencia específica o implícita se refiera a técnicas anteriores a la presente invención.

Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional ("GMD") es un trastorno relacionado con una concentración elevada de glucosa plasmática circulante. A pesar de que los criterios de diagnóstico de la GDM han sido objeto de polémicas durante décadas, se definió en el Tercer Congreso sobre la diabetes mellitus gestacional como una intolerancia a los hidratos de carbono de gravedad variable que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo, con independencia del estado glucémico tras el parto. Metzger (ed.) Actas del Tercer Congreso sobre la diabetes mellitus gestacional, *Diabetes* 40 (Supl. 2), 1991. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la GDM, existen problemas relacionados con la GM que todavía perduran, entre ellos un índice elevado de morbilidad y un índice elevado de deformidades en los recién nacidos. Persson *et al.*, *Diabetes and Pregnancy* ("Diabetes y embarazo"), en *International Textbook of Diabetes Mellitus* ("Manual internacional de la diabetes mellitus"), segunda edición, John Wiley & Sons 1997 (Alberti *et al.* Eds.). Por ejemplo, se ha publicado que cuando el nivel medio de glucosa en sangre es superior a 105 mg/dl, existe un riesgo mayor de desarrollar recién nacidos con una edad superior a la gestacional ("LGA") cuando se compara con una población de control. *Id.* Se han descrito consecuencias adicionales en casos de GDM sin tratar que comprenden una mayor incidencia de macrosomía, el síndrome de dificultad respiratoria y otras anomalías del metabolismo fetal. Langer, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176:S186, 1997; *American Diabetes Association: Self-Monitoring of Blood Glucose Consensus Statement* ("Asociación Americana para la Diabetes: Informe del acuerdo sobre el autoseguimiento del nivel de glucosa en la sangre"), *Diabetes Care* 17:81-82, 1994 ("ADA Consensus Statement"); Coetzee & Jackson, *S. Afr. Med. J.* 56:467-475, 1979. Los expertos en la materia han demostrado claramente que un control estricto de la glucemia puede servir de prevención primaria de los trastornos fetales relacionados con la GDM. Drexel *et al.*, *Diabetes Care* 11: 761-768, 1988; Roversi *et al.*, *Diabetes Care* 3: 489-494, 1980; Langer & Mazze, *Am. J. Obstet Gynecol.* 159:1478-1483, 1988; Langer *et al.*, *Am. J. Obstet Gynecol.* 161: 646-653, 1989). La GDM provoca una mayor incidencia en la muerte intrauterina o la mortalidad neonatal. *Position Statement American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus* ("Declaración de la Asociación Americana para la Diabetes: Diabetes mellitus gestacional"), *Diabetes Care* 21 (Supl. 1): S60-61, 1998. Los embarazos con GDM presentan un riesgo superior de macrosomía fetal y de morbilidades neonatales que comprenden anomalías congénitas del tubo neural, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesiemia, policitemia, hiperbilirrubinemia y una obesidad posterior en la infancia y la adolescencia. Sicardi, *Gestional Diabetes*. Otras complicaciones para la mujer comprenden un mayor índice de partos por cesárea, trastornos hipertensivos que comprenden la preeclampsia e infecciones de las vías urinarias.

Se ha publicado que aproximadamente el 4% de todos los embarazos (135.000 casos anuales) presentan complicaciones a causa de la GDM, sin embargo, se ha estimado que la incidencia puede variar del 1% al 14% de todos los embarazos, en función de la población y las pruebas diagnósticas utilizadas. *ADA Consensus Statement, supra*.

Normalmente durante el embarazo, los niveles de insulina en plasma en ayunas aumentan gradualmente hasta alcanzar unas concentraciones que son aproximadamente el doble en el tercer trimestre de los valores presentados sin embarazo. Las mujeres que presentan diabetes gestacional ("GDM") presentan unos niveles de insulina en ayunas comparables o superiores a los de las mujeres embarazadas sanas, observándose los niveles superiores en las mujeres con GDM que son obesas. La secreción de insulina aumenta también gradualmente en el embarazo y alcanza su máximo durante el tercer trimestre. Sin embargo, el aumento relativo de la secreción es significativamente inferior en las mujeres con GDM que en las mujeres sanas tolerantes a la glucosa ("NGT"). La respuesta insulínica en la primera fase en las mujeres NGT es significativamente superior a la de las mujeres con GDM; la respuesta insulínica en la segunda fase aumenta de un modo similar en ambos grupos. Dicho descubrimiento es compatible con el descubrimiento de que en las mujeres con GDM el período de concentración máxima de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral se presenta más tarde que en las mujeres NGT. De acuerdo con dicha observación, la respuesta insulínica por unidad de estímulo glucémico es significativamente superior en las mujeres NGT que en las mujeres con GDM (90% y 40%, respectivamente). El hecho de que la tolerancia a la glucosa disminuye tanto en los embarazos normales como con los que presentan GDM, mientras que a su vez, el aumento en la secreción de insulina indica una disminución de la sensibilidad insulínica. Los resultados comparativos de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía intravenosa y un pinzamiento normoglucémico hiperinsulínico demostraron una disminución de la sensibilidad durante el embarazo en ambos grupos del 50 al 60%, pero las mujeres con GDM presentaron una sensibilidad ligeramente inferior. En otro estudio realizado en el que se utilizó glucosa radiactiva, la renovación de la glucosa y de los aminoácidos en las

mujeres con GDM resultó comparable al de las mujeres NGT únicamente cuando se utilizaron unas concentraciones de insulina de 3 a 5 veces superiores en el grupo con GDM. Por lo tanto, parece que la GDM se debe a una combinación de una menor sensibilidad insulínica y de deficiencias en la capacidad para aumentar la secreción de insulina y presenta, de hecho, muchas características en común con la diabetes de tipo 2. Los controles normales o casi normales de la glucemia se vuelven a presentar tras el parto.

Diagnóstico clínico

Es una práctica clínica habitual analizar las mujeres en relación con los niveles elevados de glucosa y la intolerancia a la glucosa entre las semanas 24 y 28 de gestación, especialmente mujeres con cualquiera de las siguientes cuatro características: edad ≥ 25 ; raza / origen étnico: hispanico, indio estadounidense, asiático, afroamericano, de las islas del Pacífico; obeso o con antecedentes familiares de diabetes. Además, se realizan análisis de las mujeres que han tenido embarazos previos con complicaciones debido a fetos con un peso considerable / neonatos. En algunos centros médicos se realizan los análisis a todas las mujeres embarazadas. De hecho, determinados investigadores han descubierto que los antecedentes en factores de riesgo justifican únicamente aproximadamente la mitad de los casos de mujeres de las que se sabe que padecen GDM. Carr, *Diabetes Care* 21(Supl. 2): B14-B18, 1998. Además, existen algunas pruebas que una edad avanzada de la madre se relaciona con una mayor incidencia de la GDM. Íd.

El diagnóstico clínico se basa generalmente en un procedimiento con diversas etapas. El análisis se realiza habitualmente determinando el nivel de glucosa en plasma 1 hora tras una prueba de exposición a 50 gramos de glucosa ingerida por vía oral, tanto en ayunas como sin ayunar. Si el valor en la prueba de exposición es ≥ 140 mg/dl, se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa de 3 horas ingiriendo 100 g por vía oral. Si se cumplen dos o más de los criterios siguientes, se considera que la paciente necesita un control de la glucemia: nivel en plasma venoso en ayunas ≥ 105 mg/dl, nivel en plasma venoso ≥ 190 mg/dl a 1 hora, nivel en plasma venoso ≥ 165 mg/dl a las 2 horas o nivel en plasma venoso ≥ 145 mg/dl a las 3 horas. Williams *et al.*, *Diabetes Care* 22: 418 - 421, 1999. Se han realizado algunas variaciones de dicho análisis. Véase, por ejemplo, Coustan, *Gestational Diabetes In Diabetes in America*, 2ª ed. National Institutes of Health Publication No. 95-1468, 1995.

Tratamiento clínico actual

El enfoque terapéutico actual en la GDM consiste en controlar el nivel de glucosa en plasma durante el resto de la gestación (es decir, desde el tercer trimestre hasta el parto). La GDM presenta diversas características en común con la diabetes de tipo 2. Las anomalías endocrinas (una secreción deficiente de la insulina) y metabólicas (resistencia insulínica) que caracterizan ambas formas de diabetes son similares. En general, el embarazo se caracteriza por un aumento tanto en la resistencia insulínica como en la secreción de insulina. Las mujeres con GDM no responden con un mayor nivel de insulina a la disminución de la sensibilidad insulínica.

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre los niveles de glucosa en la madre en las últimas etapas del embarazo y la preeclampsia, la macrosomía, los nacimientos por cesárea y la fototerapia por hiperbilirrubinemia. Sermer *et al.*, *Diabetic Care* 21 (Supl. 2): B33-B42, 1998. Se ha determinado asimismo que la duración de la hospitalización de la nueva madre o y la duración del período que el neonato pasa en la sala de recién nacidos se puede correlacionar con el grado de aumento del nivel de glucosa en plasma de la mujer embarazada. Íd. Tallarigo *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 25 315: 989-992, 1986.

Por lo tanto, los objetivos en el tratamiento de la GDM comprenden alcanzar y mantener una glucemia tan próxima como sea posible a la normal, haciendo especial énfasis en el mantenimiento de las concentraciones de la glucosa posprandial dentro de los valores de referencia. Las estrategias terapéuticas óptimas alcanzan un equilibrio metabólico con seguridad y eficacia sin originar complicaciones, que pueden comprender la cetosis y la hipoglucemia. Jovanovic, *Diabetes Care* 21(Supl. 2): B131-B137, 1998. El enfoque terapéutico inicial se realiza mediante la dieta. Jovanovic-Peterson & Peterson, *J. Am. Coll. Nutr.* 9: 320-325, 1990.

Si la dieta o la dieta y ejercicio no resultan eficaces (es decir, resultan insuficientes si el nivel de glucosa en ayunas ≥ 105 mg/dl y/o nivel de glucosa posprandial a las 2 horas ≥ 120 mg/dl en 2 o más ocasiones en un período de 1 a 2 semanas), se considera apropiado el tratamiento con insulina (preferentemente, insulina humana). *ADA Position Statement, supra*.

Los fármacos antidiabéticos orales no se recomiendan durante el embarazo. Kuhl *et al.*, *Diabetic Care* 21 (Supl. 2): B19-B26, 1998. A pesar de que se utilizan sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 debido a su actividad en el aumento de la sensibilidad insulínica, dichos fármacos están contraindicados en el caso de la GDM. Jovanovic, *Diabetes Care* 21 (Supl. 2): B131-B137, 1998. Véase también Kahn & Shechter, *Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas* ("Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endocrino"), en Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Las bases farmacológicas de los tratamientos de Goodman y Gilman") (8ª ed. 1993 Goodman Gilman *et al.* eds.). Los fármacos antidiabéticos orales atraviesan la placenta y pueden provocar hipoglucemia grave prolongada en el recién nacido. Persson *et al.*, *supra*.

Se han analizado las dificultades que presenta y los enfoques muy variables al tratamiento con insulina en la GDM, por ejemplo en Langer, *et al.* Langer, *Diabetes Care* 21 (Supl. 2): B91-B98, 1998. Los problemas relacionados habi-

tualmente con el tratamiento con insulina en pacientes sin embarazo permanecen cuando se utiliza en el tratamiento de la GDM. Comprenden la determinación de la dosis apropiada, el mantenimiento de un buen control del nivel de glucosa durante cada período de 24 horas, la posible hipoglucemia y el aumento de peso. Se puede producir hipoglucemia cuando se administra insulina para controlar el nivel de glucosa posprandial en plasma, pero los requisitos energéticos del feto en presencia de un exceso de insulina acaban provocando que el nivel de glucosa descienda hasta un nivel hipoglucémico. Este estado fisiológico puede resultar peligroso tanto para la madre como para el peso. Un aumento de peso excesivo resulta desaconsejable en cualquier embarazo. Otro problema del tratamiento con insulina es la variabilidad día a día y semana a semana en el control del nivel de glucosa en relación con la dosis de insulina.

Por lo tanto se puede apreciar que unos medios eficaces para tratar la diabetes gestacional continúan constituyendo un reto importante y resultaría muy útil un procedimiento de tratamiento superior. Dicho procedimiento, y los compuestos y composiciones que resultan útiles para el mismo, se han inventado y se describen y se reivindican en la presente memoria.

Exendinas y agonistas de la exendina

Las exendinas son péptidos que se aislaron por primera vez a partir del veneno las secreciones salivales del monstruo de Gila (*Gila monster*), un lagarto que se encuentra en Arizona, y el monstruo verde mejicano (*Mexican Beaded Lizard*). La exendina-3 se encuentra presente en el veneno del *Heloderma horridum* (monstruo verde mejicano), y la exendina-4 se encuentra en las secreciones salivales del *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila) (Eng, J., *J. Biol. Chem.*, 265: 20259-62, 1990; Eng, J., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267: 7402-05, 1992). Las exendinas presentan una cierta similitud en la secuencia con diversos elementos de la familia de los péptidos análogos al glucagón, siendo el mayor grado de homología, un 53%, con el GLP-1 [7 - 36] NH₂ (Goke, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268: 19650-55, 1993). El GLP-1 [7 - 36] NH₂, conocido también como proglucagón [78 - 107] y más habitualmente como "GLP-1", tiene un efecto insulínico, estimulando la secreción de insulina de las células β del páncreas; el GLP-1 inhibe también la secreción de glucagón de las células α del páncreas (Orskov, *et al.*, *Diabetes*, 42: 658-61, 1993; D'Alessio, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 97: 133-38, 1996). Se ha publicado que el GLP-1 inhibe el vaciado gástrico (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), y la secreción de ácidos gástricos (Schjoldager B. T., *et al.*, *Dig Dis Sci* 34 (5): 703-8, 1989; O'Halloran D. J., *et al.*, *J Endocrinol* 126 (1): 169-73, 1990; Wettergren A, *et al.*, *Dig Dis Sci* 38 (4): 665-73, 1993)). El GLP-1 [7 - 37], que presenta un residuo adicional de glicina en el extremo carboxílico, estimula también la secreción de insulina en los seres humanos (Orskov, *et al.*, *Diabetes*, 42: 658-61, 1993). Una proteína G transmembranosa receptora de la adenilato-ciclasa, que se considera que es la responsable del efecto insulínico del GLP-1, ha sido clonada a partir de una estirpe de células β (Thorens, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 89: 8641-45 (1992)).

La exendina-4 se fija fuertemente a los receptores del GLP-1 de las células secretoras de insulina β TC1, en las células acinares dispersas del páncreas de conejillos de Indias, y en las células parietales del estómago; se ha publicado también que el péptido estimula la liberación de la somatostatina e inhibe la liberación de la gastrina en estómagos aislados (Goke, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 268: 19650-55, 1993; Schepp, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 69: 183-91, 1994; Eissele, *et al.*, *Life Sci.*, 55: 629-34, 1994). Se ha descrito que la exendina-3 y la exendina-4 estimulan la producción de AMPc en las células acinares pancreáticas y la liberación de la amilasa de las mismas (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). Se ha propuesto la utilización de la exendina-3 y de la exendina-4 como fármacos insulínicos en el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia (Eng, patente US n.º 5.424.286).

Se ha publicado que los péptidos de exendina truncados en el C terminal tales como la exendina-4 [9 - 39], una molécula carboxiamidada, y los fragmentos desde el 3 - 39 hasta el 9 - 39 constituyen unos antagonistas del GLP-1 potentes y selectivos (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 (Supl. 2): 152A, 1996). Se ha descrito que la exendina-4 [9 - 39] bloquea el GLP-1 endógeno *in vivo*, provocando la reducción de la secreción de insulina (Wang, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 95: 417-21, 1995; D'Alessio, *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 97: 133-38, 1996). Se ha publicado la clonación, a partir de las células de los islotes pancreáticos de rata, del receptor aparentemente responsable del efecto insulínico del GLP-1 en ratas (Thorens, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 89: 8641-8645, 1992). Se supone que las exendinas y la exendina [9 - 39] se fijan al receptor clonado del GLP-1 (el receptor del GLP-1 en las células β pancreáticas de rata (Fehmann H. C., *et al.*, *Peptides* 15 (3): 453-6, 1994) y el receptor del GLP-1 humano (Thorens B, *et al.*, *Diabetes* 42 (11): 1678-82, 1993)). En relación con las células sometidas a transfección con el receptor clonado del GLP-1, se ha publicado que la exendina-4 es un agonista, es decir, que aumenta el nivel de AMPc, mientras que se identifica la exendina [9 - 39] como antagonista, es decir, que bloquea las acciones estimuladoras de la exendina-4 y del GLP-1. Id.

Se ha publicado también que la exendina-4 [9 - 39] actúa como antagonista de las exendinas de longitud completa, inhibiendo la estimulación de las células acinares pancreáticas por parte de la exendina-3 y la exendina-4 (Raufman, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 266: 2897-902, 1991; Raufman, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 266: 21432-37, 1992). Se ha publicado también que la exendina [9 - 39] inhibe la estimulación de los niveles de insulina en plasma por parte de la exendina-4, e inhibe la actividad estimuladora de la liberación de la somatostatina y la actividad inhibidora de la liberación de la gastrina de la exendina-4 y del GLP-1. (Kolligs, F., *et al.*, *Diabetes*, 44: 16-19, 1995; Eissele, *et al.*, *Life Sciences*, 55: 629-34, 1994).

Los procedimientos de regulación de la motilidad gastrointestinal empleando agonistas de la amilina se describen y se reivindican en el documento PCT/US97/14199, titulado *Methods for Regulating Gastrointestinal Motility* "Procedimientos de regulación de la motilidad gastrointestinal", de propiedad conjunta con la presente invención.

Los procedimientos de reducción de la ingesta alimenticia empleando agonistas de la exendina se describen y se reivindican en el documento PCT/US98/08499, titulado *Use of Exendin and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake* ("Utilización de la exendina y de los antagonistas de la misma en la reducción de la ingesta alimenticia"), que reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales n.º 60/034.905 presentada el 7 de enero de 1997, 60/055.404 presentada el 7 de agosto de 1997, 60/065.442 presentada el 14 de noviembre de 1997 y 60/066.029 presentada el 14 de noviembre de 1997. Dichas solicitudes son también de propiedad conjunta con la presente invención.

Se ha descubierto también que las exendinas tienen efectos inotrópicos y diuréticos, Solicitud internacional n.º PCT/US99/02554 presentada el 5 de febrero de 1999, 1998, reivindicando el beneficio de la solicitud provisional n.º 60/075.122, presentada el 13 de febrero de 1998. Dichas solicitudes son también de propiedad conjunta con la presente invención.

Además, se ha descubierto que las exendinas inhiben la secreción del glucagón. PCT/US00/00942, titulada *Methods for Glucagon Suppression* ("Procedimientos de inhibición del glucagón"), de propiedad conjunta con la presente invención.

Se ha empleado la exendina [9 - 39] para investigar la aplicabilidad fisiológica del GLP-1 central en el control de la ingesta alimenticia (Turton M. D., *et al.*, *Nature* 379: 69 - 72 1996). El GLP-1 administrado mediante inyección intracerebroventricular inhibe la ingesta alimenticia en las ratas. Se ha publicado que el efecto provocador de la saciedad del GLP-1 administrado por vía ICV se inhibe mediante la inyección ICV de exendina [9 - 39] (Turton, *supra*). Sin embargo, se ha descrito que el GLP-1 no inhibe la ingesta en ratones cuando se les administra mediante inyección periférica (Turton, M. D., *Nature*, 379: 69-72, 1996; Bhavsar, S. P., *Soc. Neurosci. Abstr.* 21:460 (188.8), 1995).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento sorprendente de que las exendinas y los agonistas de la exendina no atraviesan la placenta y al mismo tiempo presentan un efecto profundo y prolongado en el nivel de glucosa en la sangre, constituyendo unos productos ideales en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional.

La presente invención se puede utilizar en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional mediante la administración de una exendina, por ejemplo, la exendina-3 [secuencia id. n.º 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] o la exendina-4 [secuencia id. n.º 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 Ser], u otros compuestos que se fijan eficazmente al receptor sobre el que la exendina ejerce sus acciones que resultan beneficiosas en el tratamiento de la diabetes gestacional.

En una primera forma de realización, la presente invención proporciona la utilización de una exendina y de un péptido agonista de la exendina en la fabricación de un medicamento destinado a tratar la diabetes gestacional en una paciente, comprendiendo dicho medicamento una cantidad terapéuticamente eficaz de una exendina y de un péptido agonista de la exendina en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se enlaza con un receptor de enlace con la exendina-3 o la exendina-4 en el que dicha exendina o péptido agonista de la exendina comprende la secuencia de fórmula (I) [secuencia id. n.º 3], fórmula (II) [secuencia id. n.º 4] o fórmula (III) [secuencia id. n.º 5], descritas en la presente memoria.

Por "agonista de la exendina" se entiende un compuesto que imita los efectos de la exendina en el tratamiento de la diabetes gestacional mediante su fijación a un receptor o receptores cuando la exendina provoca uno o más de dichos efectos. Las exendinas y los agonistas de las exendinas resultarán especialmente beneficiosos en el tratamiento de la GDM debido porque, debido a su acción inhibiendo el vaciado gástrico, la administración de dichos compuestos no ha de provocar un aumento de peso. Además, en los estudios realizados en animales y seres humanos hasta el día de hoy, la administración de exendinas y agonistas de las exendinas no ha de significar una mayor incidencia de la hipoglucemia.

Los compuestos peptídicos agonistas de la exendina comprenden ácidos de la exendina, por ejemplo un ácido de la exendina-3 y un ácido de la exendina-4. Los compuestos peptídicos agonistas de la exendina comprenden los descritos en la solicitud internacional de patente n.º PCT/US98/16387 titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* ("Nuevos compuestos agonistas de la exendina"), presentada el 6 de agosto de 1988 que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente US n.º 60/055.404, presentada el 8 de agosto de 1997; la solicitud internacional de patente n.º PCT/US 98/24220, titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* ("Nuevos compuestos agonistas de la exendina"), presentada el 13 de noviembre de 1998, que reivindica el beneficio de la patente provisional US con el n.º de solicitud 60/055.442, presentada el 14 de noviembre de 1997; y la solicitud internacional de patente n.º PCT/US 98/24273, titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* ("Nuevos compuestos agonistas de la exendina"), presentada el

13 de noviembre de 1998, que reivindica el beneficio de la patente provisional US con el n.º de solicitud 60/066.029, presentada el 14 de noviembre de 1997; todas ellas de propiedad conjunta con la presente invención. Se describen y se reivindican unos compuestos agonistas de la exendina preferidos adicionales en el documento PCT/US00/11814 titulado *Modified Exendins and Exendin Agonists* ("Exendinas y agonistas de la exendina modificados"), de propiedad conjunta con la presente invención.

Por "diabetes mellitus gestacional" o "GDM" se entiende cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o se manifiesta por primera vez durante el embarazo.

Preferentemente, el paciente es un vertebrado, más preferentemente un mamífero y en el caso más preferente un ser humano. En las formas de realización preferidas, la exendina o el agonista de la exendina se administra por vía parenteral, más preferentemente mediante una inyección. En la forma de realización más preferida, la inyección es una inyección periférica. Preferentemente se administran por día de aproximadamente 1 µg - 30 µg a aproximadamente 1 mg de exendina o de agonista de la exendina. Más preferentemente, se administran por día de aproximadamente 1 - 30 µg a aproximadamente 500 µg, o de aproximadamente 1 - 30 µg a aproximadamente 50 µg de exendina o de agonista de la exendina. Más preferentemente, se administran por día de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 50 µg de exendina o de agonista de la exendina.

En una forma de realización preferida, el péptido de la exendina o del agonista de la exendina utilizado en la presente invención es la exendina-3.

En otra forma de realización preferida, dicha exendina es una exendina-4. Otros péptidos agonistas de la exendina preferidos comprenden la exendina-4 (1 - 30) [Secuencia id. n.º 6: 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], la exendina-4 (1 - 30) amida [Secuencia id. n.º 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], la exendina-4 (1 - 28) amida [Secuencia id. n.º 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], la ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 [Secuencia id. n.º 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], la ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 (1 - 28) amida [Secuencia id. n.º 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], la ¹⁴Leu, ²²Ala, ²⁵Phe exendina-4 (1 - 28) amida [Secuencia id. n.º 8: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂].

Las exendinas y péptidos agonistas de la exendina se pueden administrar por separado o junto con uno o más compuestos y composiciones distintas que presenten una acción de control del nivel de la glucosa en sangre a largo plazo o a corto plazo, entre ellos, pero sin limitarse a los mismos, otros compuestos o composiciones que comprenden insulina o un agonista de la amilina. Los agonistas de la amilina apropiados comprenden, por ejemplo, la [^{25,28,29}Pro-] amilina humana (también conocida como "pramlintida", y a la que previamente se hacía referencia como "AC-137", y, haciendo referencia a su forma de acetato salino por su denominación comercial SYMLINTM (acetato de pramlintida), tal como se describe en la patente US n.º 5.686.511 *Amylin Agonist Peptides and Uses Therefor* ("Péptidos agonistas de la amilina y utilización de los mismos") publicada el 11 de noviembre de 1997, y la calcitonina de salmón.

45 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra las secuencias de aminoácidos de determinados compuestos agonistas de la exendina útiles en la presente invención [Secuencias id. n.º 9 a 39].

La Figura 2 ilustra las concentraciones de exendina-4 (AC2993) en plasma y en el líquido amniótico de ratas tras la inyección subcutánea de 21 µg.

La Figura 3 ilustra las concentraciones de exendina-4 (AC2993) en plasma y en el líquido amniótico de ratas tras la inyección subcutánea de 210 µg.

55 Descripción detallada de la invención

Las exendinas y los compuestos peptídicos agonistas de la exendina resultan útiles tal como se han descrito en el presente documento a la vista de sus propiedades farmacológicas. La actividad como antagonistas de la exendina se puede indicar mediante la actividad en los ensayos que se describirán posteriormente. Los efectos de las exendinas o de los agonistas de la exendina en el tratamiento de la diabetes gestacional se pueden identificar, determinar o seleccionar utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos posteriores u otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar sus efectos en el control de la glucemia.

65 Compuestos agonistas de la exendina

Las exendinas o los péptidos agonistas de la exendina comprenden los descritos en la solicitud internacional de patente n.º PCT/US98/16387, presentada el 6 de agosto de 1988, titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* ("Nue-

vos compuestos agonistas de la exendina”), que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente US n.º 60/055.404, presentada el 8 de agosto de 1997, comprendiendo los compuestos de fórmula (I) [SEQ ID. n.º 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

en los que Xaa₁ es His, Arg o Tyr; Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr; Xaa₃ es Asp o Glu; Xaa₄ es Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa₅ es Thr o Ser; Xaa₆ es Ser o Thr; Xaa₇ es Asp o Glu; Xaa₈ es Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met; Xaa₉ es Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met; Xaa₁₀ es Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa₁₁ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met; Xaa₁₂ es Glu o Asp; Xaa₁₃ es Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina; Xaa₁₈ es Ser, Thr o Tyr; y Z es -OH o -NH₂.

Los grupos N-alquilo preferidos para la N-alquilglicina, la N-alquilpentilglicina y la N-alquilalanina comprenden grupos alquilo de cadena corta preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los compuestos aptos comprenden aquellos listados en la Figura 10 que presentan las secuencias de aminoácidos de SEC. ID. N.º 9 al 39.

Los compuestos agonistas de la exendina preferidos comprenden aquellos en los que Xaa₁ es His o Tyr. Más preferentemente, Xaa₁ es His.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₂ es Gly.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₉ es Leu, pentilglicina, o Met.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₁₃ es Trp o Phe.

Se prefieren también aquellos compuestos en los que Xaa₄ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₁ es Ile o Val y Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina. Preferentemente la N-alquilalanina presenta un grupo N-alquilo de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Según una forma de realización especialmente preferida Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇, son el mismo aminoácido.

Se prefieren los compuestos en los que Xaa₁₈ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser.

Preferentemente Z es -NH₂.

Según otra forma de realización, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que Xaa₁ es His o Tyr, más preferentemente His; Xaa₂ es Gly; Xaa₄ es Phe o naftilalanina; Xaa₉ es Leu, pentilglicina o Met; Xaa₁₀ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₁ es Ile o Val; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina; y Xaa₁₈ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser. Más preferentemente Z es -NH₂.

Según una forma de realización especialmente preferida, los compuestos especialmente preferidos comprenden aquellos de fórmula (I) en los que: Xaa₁ es His o Arg; Xaa₂ es Gly; Xaa₃ es Asp o Glu; Xaa₄ es Phe o naftilalanina; Xaa₅ es Thr o Ser; Xaa₆ es Ser o Thr; Xaa₇ es Asp o Glu; Xaa₈ es Leu, o pentilglicina; Xaa₉ es Leu o pentilglicina; Xaa₁₀ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₁ es Ile, Val o t-butilglicina; Xaa₁₂ es Glu o Asp; Xaa₁₃ es Trp o Phe; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; Xaa₁₈ es Ser o Tyr; y Z es -OH o -NH₂; a condición de que el compuesto no tenga por fórmula ninguna de las secuencias SEC. ID. N.º 1 o 2. Más preferiblemente Z es -NH₂. Los compuestos especialmente preferidos comprenden aquellos con las secuencias de aminoácidos SEC. ID. n.º 9, 10, 21, 22, 23, 26, 28, 34, 35 y 39.

Según una forma de realización especialmente preferida, se proporcionan los compuestos en los que Xaa₉ es Leu, Ile, Val o pentilglicina; más preferentemente Leu o pentilglicina; y Xaa₁₃ es Phe, Tyr, o naftilalanina, más preferentemente Phe o naftilalanina. Dichos compuestos presentarán una duración de acción ventajosa y serán menos susceptibles de degradación oxidativa, tanto *in vitro*, como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

Las exendinas o los péptidos agonistas de la exendina comprenden también los descritos en la solicitud internacional de patente n.º PCT/US98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1988, titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* (“Nuevos compuestos agonistas de la exendina”), que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente US n.º 60/065.442 presentada el 14 de noviembre de 1997, comprendiendo los compuestos de fórmula (II) [SEQ ID. n.º 4]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀

ES 2 290 039 T3

Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀

Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

5 en los que

Xaa₁ es His, Arg o Tyr;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

10 Xaa₃ es Asp o Glu;

Xaa₅ es Ala o Thr;

15 Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

20 Xaa₉ es Asp o Glu;

Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

25 Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

30 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

35 Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

40 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

45 Xaa₂₂ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

50 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

55 Xaa₂₇ es Ala o Lys;

Xaa₂₈ es Ala o Asn;

Z₁ es -OH,

60 -NH₂

Gly-Z₂,

Gly Gly-Z₂,

65 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 o

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

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₉ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentinilglicina o N-alquilalanina; y

Z₂ es -OH o -NH₂;

a condición de que no más de 3 de entre Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆ Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala.

Los grupos N-alquilo preferidos para la N-alquilglicina, la N-alquilepentinilglicina y la N-alquilalanina comprenden grupos alquilo de cadena corta preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos agonistas de la exendina preferidos comprenden aquellos en los que Xaa₁ es His o Tyr. Más preferiblemente Xaa₁ es His.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₂ es Gly.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina, o Met.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es

Phe o naftilalanina y

Xaa₂₃ es Ile o Val.

Se prefieren aquellos compuestos en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Preferentemente Z₁ es -NH₂.

Preferentemente Z₂ es -NH₂.

Según una forma de realización, los compuestos preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que Xaa₁ es His o Tyr, más preferentemente His; Xaa₂ es Gly; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Más preferentemente Z₁ es -NH₂.

Según una forma de realización especialmente preferida, los compuestos especialmente preferidos comprenden aquellos de fórmula (II) en los que: Xaa₁ es His o Arg; Xaa₂ es Gly o Ala; Xaa₃ es Asp o Glu; Xaa₅ es Ala o Thr; Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₇ es Thr o Ser; Xaa₈ es Ala, Ser o Thr; Xaa₉ es Asp o Glu; Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₁, es Ala o Ser; Xaa₁₂ es Ala o Lys; Xaa₁₃ es Ala o Gln; Xaa₁₄ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₅ es Ala o Glu; Xaa₁₆ es Ala o Glu; Xaa₁₇ es Ala o Glu; Xaa₁₉ es Ala o Val; Xaa₂₀ es Ala o Arg; Xaa₂₁ es Ala o Leu; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-butilglicina; Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp; Xaa₂₅ es Ala, Trp o Phe; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Ala o Lys; Xaa₂₈ es Ala o Asn; Z₁ es -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; siendo Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ independientemente Pro, homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y siendo Z₂ -OH o -NH₂; a condición de que no más de 3 de entre Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala. Los compuestos especialmente preferidos comprenden aquellos con las secuencias de aminoácidos SEC. ID. n.º 40 a 61.

Según una forma de realización especialmente preferida, se proporcionan los compuestos en los que Xaa₁₄ es Leu, Ile, Val o pentilglicina; más preferentemente Leu o pentilglicina; y Xaa₂₅ es Phe, Tyr, o naftilalanina, más preferente-

ES 2 290 039 T3

mente Phe o naftilalanina. Dichos compuestos serán menos susceptibles de degradación oxidativa, tanto *in vitro*, como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

Las exendinas o los compuestos peptídicos agonistas de la exendina comprenden también los descritos en la solicitud internacional de patente n.º PCT/US 98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada *Novel Exendin Agonist Compounds* ("Nuevos compuestos agonistas de la exendina"), que reivindica el beneficio de la patente provisional US con el n.º de solicitud 60/066.029, presentada el 14 de noviembre de 1997, comprendiendo los compuestos de fórmula (III) [SEQ ID. n.º 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;

en los que

Xaa₁ es His, Arg, Ala, Norval, Val o Norleu;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

Xaa₄ es Ala, Norval, Val, Norleu o Gly;

Xaa₅ es Ala o Thr;

Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, Asp, o Glu;

Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

Xaa₂₇ es Ala o Lys;

Xaa₂₈ es Ala o Asn;

Z₁ es -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; en los que

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina; y

Z₂ es -OH o -NH₂;

a condición de que no más de 3 de entre Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y a condición también de que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, por lo menos uno de entre Xaa₃, Xaa₄, y Xaa₉ sea Ala.

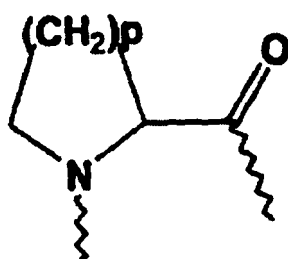
Definiciones

Según la presente invención y tal como se emplean en la presente memoria, los siguientes términos se definen con los siguientes significados excepto cuando se establezca de un modo distinto.

El término “aminoácido” se refiere a los aminoácidos naturales, los aminoácidos sintéticos y los análogos de los aminoácidos, todos ellos en sus estereoisómeros D y L si su estructura permite dichas formas estereoisómeras. Los aminoácidos naturales comprenden la alanina (Ala), la arginina (Arg), la asparagina (Asn), el ácido aspártico (Asp), la cisteína (Cys), la glutamina (Gln), el ácido glutámico (Glu), la glicina (Gly), la histidina (His), la isoleucina (Ile), la leucina (Leu), la lisina (Lys), la metionina (Met), la fenilalanina (Phe), la prolina (Pro), la serina (Ser), la treonina (Thr), el triptófano (Trp), la tirosina (Tyr) y la valina (Val). Los aminoácidos sintéticos comprende, pero sin limitarse a los mismos, el ácido azetidinecarboxílico, el ácido 2-aminoadípico, el ácido 3-aminoadípico, la β-alanina, el ácido aminopropiónico, el ácido 2-aminobutírico, el ácido 4-aminobutírico, el ácido 6-aminocaproico, el ácido 2-aminoheptanoico, el ácido 2-aminoisobutírico, el ácido 3-aminoisobutírico, el ácido 2-aminopimélico, la butilglicina terciaria, el ácido 2,4-diaminoisobutírico, la desmosina, el ácido 2,2'-diaminopimélico, el ácido 2,3-diaminopropiónico, la N-etilglicina, la N-etilasparagina, la homoprolina, la hidroxilisina, la alo-hidroxilisina, la 3-hidroxiprolina, la 4-hidroxiprolina, la isodesmosina, la alo-isoleucina, la N-metilalanina, la N-metilglicina, la N-metilisoleucina, la N-metilpentilglicina, la N-metilvalina, la naftalanina, la norvalina, la norleucina, la ornitina, la pentilglicina, el ácido piperídico y la tioprolina. Los análogos de los aminoácidos comprende los aminoácidos naturales y sintéticos que se han bloqueado químicamente, reversible o irreversiblemente, o se han modificado en su grupo aminoterminal o en sus grupos de cadena lateral, como por ejemplo, la metionina sulfóxido, la metionina sulfona, la S-(carboximetil)-cisteína, la S-(carboximetil)-cisteína sulfóxido y la S-(carboximetil)-cisteína sulfona.

El término “análogo aminoácido” se refiere a un aminoácido en el que el grupo carboxiterminal, el grupo aminoterminal o el grupo funcional de cadena lateral se han codificado químicamente en otro grupo funcional. Por ejemplo el ácido aspártico - (β-metil éster) es un análogo aminoácido del ácido aspártico; la N-etilglicina es un análogo aminoácido de la glicina; o la alanina carboxamida es un análogo aminoácido de la alanina.

El término “residuo aminoácido” se refiere a radicales con la estructura (1) -C(O)-R-NH-, en la que R normalmente es -CH(R')-, en la que R' es una cadena lateral del aminoácido, normalmente H o un carbono que contiene un sustituyente; o (2),



en el que p es 1, 2 ó 3 representando respectivamente residuos del ácido azetidinecarboxílico, de la prolina o del ácido pipercolico.

El término “inferior” al que nos referimos en el presente documento en relación con los radicales orgánicos tales como los grupos alquilo define dichos grupos comprendiendo hasta aproximadamente 6 átomos de carbono inclusive, preferentemente hasta 4 átomos de carbono inclusive y ventajosamente uno o dos átomos de carbono. Dichos grupos pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” comprende las sales de los compuestos descritos en el presente documento derivadas de la combinación de dichos compuestos y un ácido orgánico o inorgánico. En la práctica, la utilización de la forma salina equivale a utilizar la forma básica. Los compuestos resultan útiles tanto en forma básica libre como en forma salina.

Además, las siguientes abreviaciones se aplican a los siguientes compuestos:

“ACN” o “CH₃CN” se refiere al acetonitrilo.

“Boc”, “tBoc” o “Tboc” se refiere al t-butoxi carbonilo.

“DCC” se refiere a la N,N'-1-diciclohexilcarbodiimida.

“Fmoc” se refiere al fluorenilmetoxycarbonilo.

“HBTU” se refiere al hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurano.

“HOBT” se refiere al monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

“homoP” o “hPro” se refiere a la homoprolina.

“MeAla” o “Nme” se refiere a la N-metilalanina.

“naph” se refiere a la naftilalanina.

“pG” o “pGly” se refiere a la pentilglicina.

“tBuG” se refiere a la butilglicina terciaria.

“ThioP” o “tPro” se refiere a tioprolina.

“3Hyp” se refiere a la 3-hidroxirolina.

“4Hyp” se refiere a la 4-hidroxirolina.

“NAG” se refiere a la N-alquilglicina.

“NAPG” se refiere a la N-alquilepentilglicina.

“Norval” se refiere a la norvalina.

“Norleu” se refiere a la norleucina.

Preparación de los compuestos

Las exendinas y los péptidos agonistas de la exendina descritos en la presente memoria se pueden preparar empleando técnicas normales de síntesis de péptidos en fase sólida y preferentemente un sintetizador de péptidos automático o semiautomático. Por regla general, al utilizar dichas técnicas, se enlazan un aminoácido protegido por el grupo

- α -N-carbamoil y un aminoácido unido a la cadena peptídica en crecimiento a una resina, a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona o el cloruro de metileno en presencia de agentes de adherencia tales como la diciclohexilcarbodiimida y el 1-hidrozibenzotriazol en presencia de una base tal como la diisopropiletilamina. El grupo protector α -N-carbamoil se elimina del complejo resina-peptido produciendo empleando un reactivo tal como el ácido trifluoacético o la piperidina, y la reacción de enlace se repite con el siguiente aminoácido N-prottegido deseado para ser añadido a la cadena peptídica. Los grupos N-protectores aptos resultan muy conocidos en la técnica, siendo los preferidos en la presente memoria el t-butiloxicarbonil (tBoc) y el fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc).
- Los disolventes, los derivados de aminoácidos y la resina de 4-metilbenzhidril-amina empleados en el sintetizador de péptidos se pueden adquirir en Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Los siguientes aminoácidos protegidos por cadena lateral se pueden adquirir en Applied Biosystems Inc.: Boc-Arg (Mts), Fmoc-Arg (Pmc), Boc-Thr (Bzl), Fmoc-Thr (t-Bu), Boc-Ser (Bzl), 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), y Fmoc-Gln (Trt). La Boc-His (BOM) se puede adquirir en Applied Biosystems, Inc. o en Bachem Inc. (Torrance, CA). El anisol, el sulfuro de dimetilo, el fenol, el etanoditiol, y el tioanisol se pueden obtener en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals (Allentown, PA) suministra HF. El éter etílico, el ácido acético y el metanol se pueden adquirir en Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).
- La síntesis de péptidos en fase sólida se puede llevar a cabo en un sintetizador de péptidos automático (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (opción 1) y la química del tBoc o del Fmoc (véase, *Applied Biosystems User's Manual* ["Manual del usuario de biosistemas aplicados"] para el sintetizador de péptidos ABI 430A, Versión 1.3B, 1 de julio de 1988, sección 6, p. 49 - 70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) con recubrimiento. La escisión de las resinas peptídicas Boc se puede realizar con HF (-5°C a 0°C, 1 hora). El péptido se puede extraer de la resina alternando con agua y ácido acético, y liofilizando los filtrados. La escisión de las resinas de péptido-Fmoc se puede realizar según los procedimientos estándar (*Introduction to Cleavage Techniques*, Applied Biosystems, Inc., 1990, p. 6 - 12). Los péptidos se pueden ensamblar también empleando un sintetizador Advanced Chem Tech Synthesizer (Modelo MPS 350, Louisville, Kentucky).
- Los péptidos se pueden purificar mediante RP-HPLC (de preparación y analítica) utilizando un sistema Waters Delta Prep 3000. Para aislar los péptidos se puede emplear una columna de preparación C4, C8 o C18 (10 μ , 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) y la pureza se puede determinar empleando una columna analítica C4, C8 o C18 (5 μ , 0,46 x 25 cm; Vydac). Los disolventes (A = 0.1% de TFA/agua y B = 0.1% de TFA/CH₃CN) pueden llevarse a la columna analítica con un índice de flujo de 1,0 ml/min y a la columna de preparación a 15 ml/min. Los análisis de aminoácidos se pueden realizar en un sistema Waters Pico Tag y procesar empleando el programa Maxima. Los péptidos se pueden hidrolizar mediante hidrólisis ácida en fase de vapor (115°C, 20 a 24 h). Se pueden derivar los hidrolizados y analizarse mediante procedimientos estándar (Cohen, *et al.*, *The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis* ("El procedimiento Pico Tag: un manual de técnicas avanzadas para el análisis de aminoácidos"), p. 11 - 52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). El bombardeo de átomos rápidos puede llevarse a cabo mediante un M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). La calibración de masa se puede realizar empleando yoduro de cesio o yoduro de cesio / glicerina. El análisis de ionización por desorción de plasma empleando la detección del tiempo de vuelo puede realizarse en un espectrómetro de masas Applied Biosystems Bio-Ion 20. La espectroscopia de masas por electroaspiración se puede llevar a cabo en un aparato VG Trio.
- Los compuestos peptídicos útiles en la presente invención se pueden preparar también empleando técnicas de ADN recombinante, utilizando procedimientos conocidos actualmente en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* ("Clonación molecular: manual de laboratorio"), 2ª Ed., Cold Spring Harbor (1989). Los compuestos no peptídicos útiles en la presente invención pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los aminoácidos que contengan fosfato y los péptidos que contengan dichos aminoácidos se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bartlett y Landen, *Biorg. Chem.* 14: 356-377 (1986).
- Los compuestos útiles de la presente invención pueden presentarse convenientemente en forma de formulaciones aptas para la administración parenteral (comprendiendo la intravenosa, la intramuscular y la subcutánea) o nasal u oral. En algunos casos, resultará conveniente suministrar la exendina o el agonista de la exendina y otra sustancia controladora de la glucemia, un fármaco reductor del nivel de glucosa en sangre, tal como la insulina, la amilina, un agonista de la amilina, en una composición o disolución única para su administración conjunta. En otros casos, resultará más ventajoso administrar el fármaco adicional separadamente de dicha exendina o agonista de la exendina. El formato de administración adecuado puede ser determinado de un mejor modo por el médico para cada paciente individualmente. Los transportadores farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones se describen en los tratados normales de formulación farmacéutica, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* ("Ciencia Farmacéutica de Remington") por E.W. Martin. Véase también Wang, Y.J. y Hanson, M.A. *Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers* ("Formulaciones parenterales de proteínas y péptidos: estabilidad y estabilizadores"), *Journal of Parenteral Science and Technology*, Informe técnico n.º 10, Supl. 42: 2S (1988).
- Los compuestos útiles de la presente invención se pueden suministrar como composiciones parenterales para su inyección o venoclisis. La formulaciones preferidas son las descritas y reivindicadas en el documento PCT/US00/00902, titulado *Novel Exendin Agonists Formulations and Methods of Administration Thereof* ("Nuevas formulaciones de

agonistas de la exendina y procedimientos de administración de los mismos”), de propiedad conjunta con la presente invención. Se pueden, por ejemplo, suspender en un aceite inerte, siendo adecuado un aceite vegetal tal como el aceite de sésamo, de cacahuete, de oliva o cualquier otro excipiente aceptable. Preferentemente, se suspenden en un excipiente acuoso, por ejemplo, en una disolución amortiguadora isotónica a un pH de aproximadamente 3,0 a 8,0, preferentemente a un pH de aproximadamente 3,5 a 5,0. Dichas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden filtrar en medio estéril. Las composiciones pueden comprender sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tal como se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, comprendiendo las sustancias amortiguadoras del pH. Los amortiguadores útiles comprenden, por ejemplo, las disoluciones amortiguadoras de acetato de sodio / ácido acético. Se puede utilizar una forma de preparación de liberación lenta a modo de depósito o “almacén” de tal modo que las cantidades terapéuticamente eficaces de la preparación lleguen al torrente circulatorio a lo largo de varias horas o días después de la inyección transdérmica u otra forma de administración.

La isotonicidad pretendida se puede conseguir empleando cloruro de sodio u otras sustancias farmacéuticamente aceptables tales como la glucosa, el ácido bórico, el tartrato de sodio, el propilenglicol, los polioles (como el manitol y el sorbitol) u otros solutos inorgánicos u orgánicos. El cloruro de sodio es el preferido especialmente en el caso de soluciones amortiguadoras que comprendan iones de sodio.

Las composiciones reivindicadas pueden formularse también como sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de adición de ácidos) y/o complejos de los mismos. Son sales farmacéuticamente aceptables las sales atóxicas a la concentración a la que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar su uso farmacéutico alterando las características físicoquímicas de la composición sin impedir que ésta ejerza su efecto fisiológico. Los ejemplos de alteraciones útiles de las propiedades físicas comprenden la disminución del punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y el aumento de la solubilidad para facilitar la administración de mayores concentraciones del fármaco.

Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las sales de adición de ácidos tales como aquellas que contienen sulfato, clorhidrato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y las sales de quinina. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener a partir de ácidos como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfámico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido malónico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido *p*-toluenosulfónico, el ácido ciclohexilsulfámico, y el ácido de quinina. Dichas sales se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido libre o las formas básicas del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiado en un disolvente o en un medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente como el agua que a continuación se elimina al vacío o por liofilización o mediante el intercambio de iones de una sal existente con otro ion o un ion en una resina de intercambio de iones apropiada.

Se pueden utilizar también vehículos o excipientes para facilitar la administración del compuesto. Los ejemplos de vehículos y excipientes comprenden el carbonato de calcio, el fosfato de calcio, diversos glúcidos como la lactosa, la glucosa o la sacarosa, o diversos tipos de almidón, derivados de la celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles. Las composiciones o la composición farmacéutica se puede administrar por distintas vías comprendiendo la intravenosa, la intraperitoneal, la subcutánea, y la intramuscular, por vía oral, tópica, transmucosa o mediante inhalación pulmonar.

Si así se pretende, las disoluciones de las composiciones anteriores se pueden espesar mediante un agente espesante tal como la metilcelulosa. Se pueden preparar en forma de emulsión, tanto de agua en aceite como de aceite en agua. Se puede emplear una amplia variedad de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables que comprenden, por ejemplo, la goma arábiga, o un agente tensoactivo no iónico (tal como el Tween), o un agente tensoactivo iónico (tal como los sulfatos o sulfonatos de alcohol poliéter alcalino, por ejemplo, Tritón).

Las composiciones útiles de la presente invención se preparan mezclando los ingredientes siguiendo unos procedimientos aceptados por regla general. Por ejemplo, los componentes seleccionados se pueden mezclar simplemente en una máquina mezcladora o en cualquier otro aparato estándar para producir una mezcla concentrada que se puede ajustar a la concentración y viscosidad finales mediante la adición de agua o de un agente espesante y posiblemente una solución amortiguadora para controlar el pH o un soluto adicional para controlar la tonicidad.

Para que los pueda utilizar el médico, los compuestos se suministrarán en una forma farmacéutica que comprenda una cierta cantidad de exendina o de un agonista de la exendina, por ejemplo, exendina-3, y/o exendina-4, con o sin otro fármaco reductor de la glucemia. Las cantidades de exendina o de un agonista de la exendina terapéuticamente eficaces para utilizar en el tratamiento de una paciente con diabetes gestacional son las que disminuyen la glucemia hasta el nivel pretendido. Tal como reconocerán los expertos en la materia, la cantidad eficaz de la sustancia terapéutica variará en función de diversos factores, entre ellos la edad y el peso de la paciente, el estado físico de la paciente, el nivel de glucosa en sangre y de otros factores.

La dosificación diaria eficaz de los compuestos para controlar la glucemia se encontrará normalmente comprendida entre aproximadamente 3 a 30 μg hasta aproximadamente 1 mg/día, preferentemente, entre aproximadamente 1 a 30 μg hasta aproximadamente 500 μg /día, y más preferentemente entre aproximadamente 1 a 30 μg hasta 100 μg /día, en el caso más preferente entre 3 μg hasta 50 μg /día, por 70 kg de paciente, administrada en dosis unitarias o fracciona-

das. Las dosificaciones preferidas se describen en el documento PCT/US00/00902, titulado *Novel Exendin Agonists Formulations and Methods of Administration Thereof* ("Nuevas formulaciones de agonistas de la exendina y procedimientos de administración de los mismos"). La dosificación preferida para administrar dos veces al día se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,3 μg por kilogramo. La dosis exacta a administrar la determina el médico adjunto y depende de dónde se encuentra el compuesto en particular dentro del intervalo indicado anteriormente, así como de la edad, el peso o el estado de la paciente, y el modo de administración. La administración se ha de iniciar brevemente tras el diagnóstico de la GDM y ha de continuar durante el resto de la gestación (es decir, el tercer trimestre hasta el parto). La administración se puede realizar por inyección, preferentemente subcutánea o intramuscular. La administración se puede realizar también por vías no inyectables, por ejemplo, por las vías respiratorias, por vía oral o por vía intestinal. Los compuestos activos orales pueden tomarse por vía oral, sin embargo las dosificaciones se han de incrementar de 5 a 10 veces. Los procedimientos preferidos de administración se describen en el documento PCT/US00/00902, titulado *Novel Exendin Agonists Formulations and Methods of Administration Thereof* ("Nuevas formulaciones de agonistas de la exendina y procedimientos de administración de los mismos"), presentado el 14 de enero de 1999. Se pueden utilizar formas farmacéuticas sólidas, tales como las útiles en la administración oral, bucal, sublingual, endotraqueal, nasal o pulmonar. Se pueden utilizar también formulaciones líquidas en conserva o no conservadas o en forma de polvo seco.

La formulación óptima y la manera óptima de administración de los compuestos de la presente solicitud para una paciente dependen de factores conocidos en la técnica tales como la enfermedad o trastorno en concreto, el efecto pretendido y el tipo de paciente. A pesar de que los compuestos se emplearán habitualmente para tratar pacientes humanas, también se pueden utilizar para tratar enfermedades similares o idénticas en otros vertebrados tales como primates, animales de granja como los cerdos, ganado y aves de corral, y animales de caza y domésticos como caballos, perros y gatos.

Para facilitar la comprensión de la presente invención se proporcionan los Ejemplos siguientes. Los experimentos relacionados con la presente invención no se deben interpretar, por supuesto, como específicamente limitativos de la presente invención y las variaciones de la invención, desconocidas o que se desarrollen posteriormente, que pueden encontrarse en el campo de los expertos en la materia, se considera que caen dentro del alcance de la presente invención tal como se describe en la presente memoria y tal como se reivindica a continuación.

Ejemplo 1

Preparación del péptido amidado con la SEC. ID. N° 9

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.). En general, se utilizaron ciclos de enlace único durante todo el proceso de síntesis y se utilizó una bioquímica Fast Moc (activación HBTU). Sin embargo, en algunas posiciones el enlace resultó menos eficaz de lo esperado y se requirieron dobles enlaces. Particularmente, los residuos Asp₉, Thr₇ y Phe₆ requirieron doble enlace. La desprotección (eliminación del grupo Fmoc) de la cadena peptídica en crecimiento empleando piperidina no resultó siempre eficaz. Se requirió doble desprotección en las posiciones Arg₂₀, Val₁₉ y Leu₁₄. La desprotección final de la resina peptídica completa se consiguió empleando una mezcla de trietilsilano (0,2 ml), etanoditiol (0,2 ml), anisol (0,2 ml), agua (0,2 ml) y ácido trifluoacético (15 ml) según los procedimientos estándar (*Introduction to Cleavage Techniques*, Applied Biosystems, Inc.). Se precipitó el péptido en éter / agua (50 ml) y se centrifugó. Se reconstruyó el precipitado en ácido acético glacial y se liofilizó. El péptido liofilizado se disolvió en agua. La tasa bruta de pureza fue del 55% aproximadamente.

En las etapas de purificación y análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN).

La disolución que contenía el péptido se aplicó a una columna de preparación C-18 y se purificó (del 10% al 40% de Disolvente B en el Disolvente A durante unos 40 minutos). La pureza de las fracciones se determinó isocráticamente empleando la columna analítica C-18. Se juntaron las fracciones puras proporcionando el péptido identificado anteriormente. La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,5 minutos. La espectrometría de masas (M): calculado 4131,7; encontrado 4129,3.

Ejemplo 2

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 10

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se describe en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 25% al 75% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 21,5 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4168,6; encontrado 4171,2.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 3

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 11

5 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante
10 unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 17,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4147,6; encontrado 4150,2.

Ejemplo 3

15 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 12*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 35% al 65% de Disolvente B en Disolvente A durante
20 unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 19,7 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4212,6; encontrado 4213,2.

Ejemplo 4

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 13

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 50% de Disolvente B en Disolvente A durante
30 unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 16,3 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4262,7; encontrado 4262,4.

Ejemplo 5

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 14

40 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante
45 unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4172,6.

Ejemplo 6

50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 15*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante
55 unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4224,7.

Ejemplo 7

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 16

65 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B

ES 2 290 039 T3

(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4172,6.

5 Ejemplo 8

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 17

10 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
15 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4186,6.

Ejemplo 9

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 18

20 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
25 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4200,7.

Ejemplo 10

30 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 19*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
35 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4200,7.

Ejemplo 11

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 20

45 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
50 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4202,7.

Ejemplo 12

55 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 21*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
60 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4145,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 13

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 22

5 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4184,6.

Ejemplo 14

15 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N.º 23*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4145,6.

Ejemplo 15

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 24

30 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4224,7.

Ejemplo 16

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 25

40 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4172,6.

Ejemplo 17

50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 26*

55 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4115,5.

Ejemplo 18

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 27

65 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B

ES 2 290 039 T3

(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4188,6.

5 Ejemplo 19

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 28

10 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
15 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4131,6.

Ejemplo 20

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 29

20 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
25 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4172,6.

Ejemplo 21

30 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 30*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
35 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4145,6.

Ejemplo 22

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 31

45 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la tioprolina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
50 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4266,8.

Ejemplo 23

55 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 32*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37 y 36 de la tioprolina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
60 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4246,8.

Ejemplo 24

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 33

5 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la homoprolina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
10 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4250,8.

Ejemplo 25

15 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 34*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37 y 36 de la homoprolina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
20 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4234,8.

Ejemplo 26

30 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 35*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la tioprolina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
35 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4209,8.

Ejemplo 27

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 36

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la N-metilalanina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
50 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4193,7.

Ejemplo 28

55 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 37*

El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la N-metilalanina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica
60 mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3858,2.

65

Ejemplo 29

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 38

- 5 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37 y 36 de la N-metilalanina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3940,3.

15 Ejemplo 30

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 39

- 20 El péptido mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 5. Se requieren dobles enlaces adicionales en las posiciones 38, 37, 36 y 31 de la N-metilalanina. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3801,1.

Ejemplo 31

- 30 *Preparación de los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal correspondientes a las secuencias amida carboxiterminales mencionadas anteriormente*

- 35 Los péptidos mencionados anteriormente de los Ejemplos del 1 - 5 a 30 se ensamblaron en la denominada resina de Wang (resina de p-alcoxibencilalcohol (Bachem, 0,54 mmol/g)) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión proporciona una (M) determinada experimentalmente.

Ejemplo 32

- 45 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 7]

- 50 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.). En general, se utilizaron ciclos de enlace único durante todo el proceso de síntesis y se utilizó una bioquímica Fast Moc (activación HBTU). La desprotección (eliminación del grupo Fmoc) de la cadena peptídica en crecimiento se consiguió empleando piperidina. La desprotección final de la resina peptídica completa se consiguió utilizando una mezcla de trietilsilano (0,2 ml), etanoditiol (0,2 ml), anisol (0,2 ml), agua (0,2 ml) y ácido trifluoacético (15 ml) siguiendo procedimientos estándar (*Introduction to Cleavage Techniques*, Applied Biosystems, Inc.). El péptido se precipitó en éter / agua (50 ml) y se centrifugó. Se reconstituyó el precipitado en ácido acético glacial y se liofilizó. El péptido liofilizado se disolvió en agua. La tasa bruta de pureza fue del 75% aproximadamente.

- 60 En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN).

- La disolución que comprendía el péptido se aplicó a una columna de preparación C-18 y se purificó (del 10% al 40% de Disolvente B en el Disolvente A durante unos 40 minutos). La pureza de las fracciones se determinó isocráticamente empleando la columna analítica C-18. Las fracciones puras se juntaron proporcionando el péptido identificado anteriormente. La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 50% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 18,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3408,0; encontrado 3408,9.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 33

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 40

5 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 [SEC. ID. N° 40]

10 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 40% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 17,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3294,7;
15 encontrado 3294,8.

Ejemplo 34

20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 41]

25 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 29% al 36% de Disolvente B
30 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 20,7 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3237,6;
encontrado 3240.

Ejemplo 35

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 42

40 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 [SEC. ID. N° 42]

El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
45 que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 36% al 46% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 15,2 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3251,6;
50 encontrado 3251,5.

Ejemplo 36

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 43

55 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 [SEC. ID. N° 43]

El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 36% al 46% de Disolvente B
60 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 12,8 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3207,6;
65 encontrado 3208,3.

Ejemplo 37

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 44

- 5 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 [SEC. ID. N° 44]

10 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 35% al 45% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 13,1 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3161,5; encontrado 3163.

Ejemplo 38

- 20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 45]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 36% al 46% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 15,2 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3221,6; encontrado 3222,7.

Ejemplo 39

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 46

- 35 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
40 Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 46]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 34% al 44% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,3 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3195,5; encontrado 3199,4.

Ejemplo 40

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 47

- 55 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 [SEC. ID. N° 47]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 38% al 48% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 15,7 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3221,6; encontrado 3221,6.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 46

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 48

5 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 [SEC. ID. N° 48]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 38% al 48% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 18,1 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3180,5;
15 encontrado 3180,9.

Ejemplo 42

20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 49]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 36% al 46% de Disolvente B
30 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 17,0 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3180,6;
encontrado 3182,8.

35 Ejemplo 43

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 50

40 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 [SEC. ID. N° 50]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
45 que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 32% al 42% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 14,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3195,5;
50 encontrado 3195,9.

Ejemplo 44

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 51

55 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 [SEC. ID. N° 51]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 37% al 47% de Disolvente B
60 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 17,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3179,6;
65 encontrado 3179,0.

Ejemplo 45

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 52

- 5 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 [SEC. ID. N° 52]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 37% al 47% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,3 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3179,6; encontrado 3180,0.

Ejemplo 46

- 20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 53]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 37% al 47% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 13,7 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3179,6; encontrado 3179,0.

Ejemplo 47

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 54

- 40 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 [SEC. ID. N° 54]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 35% al 45% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,0 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3209,6; encontrado 3212,8.

Ejemplo 48

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 55

- 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 [SEC. ID. N° 55]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 38% al 48% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,3 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3152,5; encontrado 3153,5.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 49

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 56

5 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 [SEC. ID. N° 56]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 35% al 45% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 12,1 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3195,5;
15 encontrado 3197,7.

Ejemplo 50

20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 57]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 38% al 48% de Disolvente B
30 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 10,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3179,6;
encontrado 3180,5.

Ejemplo 51

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 58

40 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 [SEC. ID. N° 58]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
45 que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 32% al 42% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 17,5 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3161,5;
50 encontrado 3163,0.

Ejemplo 52

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 59

55 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 [SEC. ID. N° 59]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 32% al 42% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 19,5 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3195,5;
65 encontrado 3199.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 53

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 60

- 5 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 [SEC. ID. N° 60]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 38% al 48% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,5 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3180,5; encontrado 3183,7.

Ejemplo 54

- 20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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
Ala-NH₂ [SEC. ID. N° 61]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 34% al 44% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 22,8 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3194,6; encontrado 3197,6.

35 Ejemplo 55

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 62

- 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 Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEC. ID. N° 62]

45 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4099,6.

50

Ejemplo 56

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 63

- 55 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 [SEC. ID. N° 63]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4042,5.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 57

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 64

5 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 [SEC. ID. N° 64]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4002,4.

Ejemplo 58

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 65

20 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 [SEC. ID. N° 65]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
30 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3945,4.

Ejemplo 59

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 66

35 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 [SEC. ID. N° 66]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
45 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3905,3.

Ejemplo 60

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 67

50 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 [SEC. ID. N° 67]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
60 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3848,2.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 61

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 68

- 5 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 [SEC. ID. N° 68]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3808,2.

15

Ejemplo 62

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 69

- 20 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 [SEC. ID. N° 69]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3751,1.

30

Ejemplo 63

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 70*

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-NH₂ [SEC. ID. N° 70]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3737,1.

45

Ejemplo 64

- 50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 71*

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 [SEC. ID. N° 71]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3680,1.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 65

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 72

5 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 [SEC. ID. N° 72]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3680,1.

Ejemplo 66

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 73

20 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 [SEC. ID. N° 73]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3623,0.

Ejemplo 67

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 74

35 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 [SEC. ID. N° 74]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3593,0.

Ejemplo 68

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 75

50 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 [SEC. ID. N° 75]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3535,9.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 69

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 76

- 5 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 [SEC. ID. N° 76]

Ejemplo 70

- 10 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 77]

- 15 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
20 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3448,8.

Ejemplo 71

- 25 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 78]

- 30 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
35 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3351,7.

Ejemplo 72

- 40 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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
45 Asn Gly-NH₂ [SEC. ID. N° 79]

- El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
50 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3351,8.

Ejemplo 73

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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
60 Asn Gly-NH₂ [SEC. ID. N° 80]

- El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
65 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3294,7.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 74

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 81

5 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 [SEC. ID. N° 81]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 37, 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por
15 electroaspersión (M): calculado 4197,1.

Ejemplo 75

20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 82]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 37, 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se
30 verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4197,1.

Ejemplo 76

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 83

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 Gly Gly NMeAla Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEC. ID. N° 83]

45 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por
50 electroaspersión (M): calculado 3948,3.

Ejemplo 77

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 84

55 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 [SEC. ID. N° 84]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se
65 verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3840,1.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 78

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 85

- 5 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 [SEC. ID. N° 85]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspiración (M): calculado 4050,1.

Ejemplo 79

- 20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 86]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en el residuo 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspiración (M): calculado 3937,1.

Ejemplo 80

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 87

- 40 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 [SEC. ID. N° 87]

45 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspiración (M): calculado 3827,2.

Ejemplo 81

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 88

- 55 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 [SEC. ID. N° 88]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspiración (M): calculado 3394,8.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 82

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 89

5 His Gly Glu Gly Thr NaftilAla Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 89]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3289,5.

15

Ejemplo 83

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 90

20

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 [SEC. ID. N° 90]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3280,7.

30

Ejemplo 84

35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 91]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3294,7.

45

Ejemplo 85

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 92]

55

El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3250,7.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 86

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 93

- 5 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp PentilGly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 93]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3253,5.

15

Ejemplo 92

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 94

20

- His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu NaftilAla Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 94]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3289,5.

30

Ejemplo 88

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 95*

- His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tButilGly Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 95]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3183,4.

45

Ejemplo 89

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 96]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3237,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 90

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 97

- 5 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 [SEC. ID. N° 97]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3637,9.

Ejemplo 91

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 98

- 20 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 [SEC. ID. N° 98]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3309,7.

Ejemplo 92

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 99]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. Se requieren dobles enlaces en los residuos 36 y 31. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3711,1.

Ejemplo 93

Preparación de los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal correspondientes a las secuencias amida carboxiterminales mencionadas anteriormente para las SEC. ID. N° 7, 40 - 61, 68 - 75, 78 - 80 y 87 - 96

55 Los péptidos con las secuencias de SEC. ID. N° 7, 40 - 61, 68 - 75, 78 - 80 y 87 - 96 se ensamblan en la llamada resina de Wang (resina de p-alcoxibencilalcohol (Bachem, 0,54 mmol/g)) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotegen y se purifican de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión proporciona una (M) determinada experimentalmente.

Ejemplo 94

Preparación de los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal correspondientes a las secuencias amida carboxiterminales mencionadas anteriormente para las SEC. ID. N° 62 - 67, 76, 77 y 81 - 86

Los péptidos con las secuencias de SEC. ID. N° 62 - 67, 76, 77 y 81 - 86 se ensamblan la resina de 2-clorotritil-cloruro (200 - 400 de trama), un 2% de DVB (Novabiochem, 0,4 - 1,0 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotegen y se purifican de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 32. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión proporciona una (M) determinada experimentalmente.

Ejemplo 95

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 100]

El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.). En general, se utilizaron ciclos de enlace único durante todo el proceso de síntesis y se utilizó una bioquímica Fast Moc (activación HBTU). La desprotección (eliminación del grupo Fmoc) de la cadena peptídica en crecimiento se consiguió empleando piperidina. La desprotección final de la resina peptídica completa se consiguió empleando una mezcla de trietilsilano (0,2 ml), etanoditiol (0,2 ml), anisol (0,2 ml), agua (0,2 ml) y ácido trifluoacético (15 ml) según los procedimientos estándar (*Introduction to Cleavage Techniques*, Applied Biosystems, Inc.). El péptido se precipitó en éter / agua (50 ml) y se centrifugó. Se reconstituyó el precipitado en ácido acético glacial y se liofilizó. El péptido liofilizado se disolvió en agua. La tasa bruta de pureza fue del 75% aproximadamente.

En las etapas de purificación y análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN).

La disolución que comprendía el péptido se aplicó a una columna de preparación C-18 y se purificó (del 10% al 40% de Disolvente B en el Disolvente A durante unos 40 minutos). La pureza de las fracciones se determinó isocráticamente empleando la columna analítica C-18. Las fracciones puras se juntaron proporcionando el péptido anteriormente identificado. La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 19,2 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3171,6; encontrado 3172.

Ejemplo 96

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 101

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-NH₂ [SEC. ID. N° 101]

El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 36% al 46% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un período de retención observado de 14,9 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3179,5; encontrado 3180.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 97

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 102

5 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 [SEC. ID. N° 102]

10 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 37% al 47% de Disolvente B
en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 12,2 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3251,6;
15 encontrado 3253,3.

Ejemplo 98

20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 103]

25 El péptido amidado mencionado anteriormente se ensambló en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realizó la escisión de la resina, se desprotegió y se purificó de un modo similar al
que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizaron el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Di-
solvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 35% al 45% de Disolvente B
30 en Disolvente A durante unos 30 minutos) de péptido liofilizado proporcionó un producto peptídico con un perío-
do de retención observado de 16,3 minutos. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3193,6;
encontrado 3197.

Ejemplo 99

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 104

40 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 [SEC. ID. N° 104]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
45 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3228,6.

Ejemplo 100

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 105

55 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 [SEC. ID. N° 105]

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
60 (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3234,7.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 101

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 106

- 5 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 [SEC. ID. N° 106]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3308,7.

15

Ejemplo 102

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 107

- 20 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 [SEC. ID. N° 107]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3250,7.

30

Ejemplo 103

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 108]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3252,6.

45

Ejemplo 104

- 50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 109]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3200,6.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 105

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 110

5 Ala 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 [SEC. ID. N° 110]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3143,5.

Ejemplo 106

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 111

20 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 [SEC. ID. N° 111]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3214,6.

Ejemplo 107

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 112

35 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 [SEC. ID. N° 112]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3157,5.

Ejemplo 108

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 113

50 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 [SEC. ID. N° 113]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3184,6.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 109

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 114

- 5 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 [SEC. ID. N° 114]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3127,5.

15

Ejemplo 110

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 115

- 20 Ala Gly Asp Gly Thr NaftilAla Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 115]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3266,4.

30

Ejemplo 111

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 116*

Ala Gly Asp Gly Thr NaftilAla Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 116]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3209,4.

45

Ejemplo 112

- 50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 117]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3200,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 113

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 118

5 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 [SEC. ID. N° 118]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3143,5.

Ejemplo 114

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 119

20 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 [SEC. ID. N° 119]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3198,6.

Ejemplo 115

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 120

35 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 [SEC. ID. N° 120]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3141,5.

Ejemplo 116

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 121

50 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 [SEC. ID. N° 121]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3170,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 117

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 122

- 5 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 [SEC. ID. N° 122]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3113,5.

15

Ejemplo 118

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 123

20

- 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 [SEC. ID. N° 123]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3228,6.

30

Ejemplo 119

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 124]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3171,6.

45

Ejemplo 120

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 125]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3172,5.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 121

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 126

5 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 [SEC. ID. N° 126]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3115,4.

Ejemplo 122

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 127

20 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp PentilGly Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 127]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
30 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3230,4.

Ejemplo 123

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 128

35 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp PentilGly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 128]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
45 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3198,6.

Ejemplo 124

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 129

50 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 [SEC. ID. N° 129]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
60 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3141,5.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 125

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 130

- 5 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 [SEC. ID. N° 130]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3157,5.

15

Ejemplo 126

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 131

20

- 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 [SEC. ID. N° 131]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3100,4.

30

Ejemplo 127

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 132]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3157,6.

45

Ejemplo 128

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 133]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3100,5.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 129

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 134

5 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 [SEC. ID. N° 134]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3100,5.

Ejemplo 130

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 135

20 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 [SEC. ID. N° 135]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3154,5.

Ejemplo 131

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 136

35 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 [SEC. ID. N° 136]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3115,5.

Ejemplo 132

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 137

50 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln PentilGly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 137]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3212,4.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 133

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 138

- 5 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln PentilGly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 138]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3173,4.

15

Ejemplo 134

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 139

20

- 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 [SEC. ID. N° 139]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3156,6.

30

Ejemplo 135

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 140]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3099,5.

45

Ejemplo 136

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 141]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3156,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 137

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 142

5 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 [SEC. ID. N° 142]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3099,5.

Ejemplo 138

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 143

20 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 143]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3156,6.

Ejemplo 139

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 144

35 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 [SEC. ID. N° 144]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3099,5.

Ejemplo 140

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 145

50 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 [SEC. ID. N° 145]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3186,6.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 141

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 146

- 5 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 [SEC. ID. N° 146]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3129,5.

15

Ejemplo 142

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 147

20

- 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 [SEC. ID. N° 147]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3129,5.

30

Ejemplo 143

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 148]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3072,4.

45

Ejemplo 144

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 149]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3172,5.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 145

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 150

5 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 [SEC. ID. N° 150]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3115,5.

Ejemplo 146

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 151

20 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu NaftilAla Ile Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 151]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
30 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3266,4.

Ejemplo 147

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 152

35 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu NaftilAla Ile Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 152]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
45 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3209,4.

Ejemplo 148

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 153

50 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 [SEC. ID. N° 153]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
60 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3200,6.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 149

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 154

- 5 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 [SEC. ID. N° 154]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3143,5.

15

Ejemplo 150

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 155

- 20 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tButilGly Glu Trp Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 155]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3216,5.

30

Ejemplo 151

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 156*

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe tButilGly Glu Phe Leu
Lys Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 156]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3159,4.

45

Ejemplo 152

- 50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 157*

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys
Asn-NH₂ [SEC. ID. N° 157]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3200,6.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 153

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 158

5 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 [SEC. ID. N° 158]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3143,5.

Ejemplo 154

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 159

20 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 [SEC. ID. N° 159]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3099,5.

Ejemplo 155

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 160

35 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 [SEC. ID. N° 160]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3081,4.

Ejemplo 156

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 161

50 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 [SEC. ID. N° 161]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3172,5.

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 157

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 162

- 5 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 [SEC. ID. N° 162]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la 95, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 100. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3115,5.

15

Ejemplo 158

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 163

20

- 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 [SEC. ID. N° 163]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3157,5.

30

Ejemplo 159

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 164]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3100,4.

45

Ejemplo 160

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 165]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3171,6.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 161

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 166

5 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 [SEC. ID. N° 166]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3114,5.

Ejemplo 162

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 167

20 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-NH₂ [SEC. ID. N° 167]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
30 producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4033,5.

Ejemplo 163

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 168

35 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 [SEC. ID. N° 168]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
45 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3984,4.

Ejemplo 164

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 169

50 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 [SEC. ID. N° 169]

55 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc
aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc
(Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que
se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B
(0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente
60 A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del
producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4016,5.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 165

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 170

- 5 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 Gly Ala Pro-NH₂ [SEC. ID. N° 170]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3861,3.

15

Ejemplo 166

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 171

20

- 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 [SEC. ID. N° 171]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3746,1.

30

Ejemplo 167

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 172]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3742,1.

45

Ejemplo 168

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 173]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3693,1.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 169

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 174

- 5 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 [SEC. ID. N° 174]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3751,2.

15

Ejemplo 170

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 175

20

- 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 [SEC. ID. N° 175]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3634,1.

30

Ejemplo 171

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 176]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3526,9.

45

Ejemplo 172

50

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 177]

55

El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3477,9.

60

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 173

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 178

- 5 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 [SEC. ID. N° 178]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3519,9.

15

Ejemplo 174

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 179

- 20 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 [SEC. ID. N° 179]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3307,7.

30

Ejemplo 175

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 180]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3186,5.

45

Ejemplo 176

- 50 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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-NH₂ [SEC. ID. N° 181]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. Se requieren dobles enlaces en los residuos 37, 36 y 31. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4121,1.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 177

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 182

- 5 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 [SEC. ID. N° 182]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. Se requieren dobles enlaces en los residuos 37, 36 y 31. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4173,2.

15

Ejemplo 178

- 20 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 183]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito para el Compuesto 1. Se requieren dobles enlaces en los residuos 36 y 31. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3796,1.

30

Ejemplo 179

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 184

- 40 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 [SEC. ID. N° 184]

45 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. Se requieren dobles enlaces en el residuo 31. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3871,1.

50

Ejemplo 180

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 185

- 55 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 [SEC. ID. N° 185]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3750,2.

65

ES 2 290 039 T3

Ejemplo 181

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 186

- 5 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 [SEC. ID. N° 186]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 3408,8.

15

Ejemplo 182

Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 187

20

- 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 [SEC. ID. N° 187]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4120,6.

30

Ejemplo 183

- 35 *Preparación del péptido con la SEC. ID. N° 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 [SEC. ID. N° 188]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se ensambla en resina MBHA de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminometil fenoxi acetamida norleucina (Novabiochem, 0,55 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotege y se purifica de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión (M): calculado 4005,5.

45

Ejemplo 184

50

Preparación de los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal correspondientes a las secuencias amida carboxiterminales mencionadas anteriormente para los péptidos con las SEC. ID. N° 100 - 166, 172 - 177, 179 - 180 y 185 - 188

55 Los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal que corresponden a los amidados con las secuencias SEC. ID. N° 100 - 166, 172 - 177, 197 - 180 y 185 - 188 se ensamblan en la llamada resina de Wang (resina de p-alcoxibencilalcohol (Bachem, 0,54 mmol/g)) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotegen y se purifican de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión proporciona una (M) determinada experimentalmente.

60

65

Ejemplo 185

Preparación de los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal correspondientes a las secuencias amida carboxiterminales mencionadas anteriormente para los péptidos con las SEC. ID. N° 167 - 171, 178 y 181 - 184

Los péptidos con el ácido carboxílico carboxiterminal que corresponden a los amidados con las secuencias SEC. ID. N° 167 - 171, 178 y 181 - 184 se ensamblan la resina de 2-clorotritilcloruro (200 - 400 de trama), un 2% de DVB (Novabiochem, 0,4 - 1,0 mmol/g) empleando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se realiza la escisión de la resina, se desprotegen y se purifican de un modo similar al que se ha descrito en el Ejemplo 95. En los análisis se utilizan el Disolvente A (0,1% de TFA en agua) y el Disolvente B (0,1% de TFA en ACN). La analítica mediante RP-HPLC (gradiente del 30% al 60% de Disolvente B en Disolvente A durante unos 30 minutos) del péptido liofilizado se verifica después para determinar el período de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por electroaspersión proporciona una (M) determinada experimentalmente.

Ejemplo 186

Análisis de la capacidad para atravesar la placenta

I. Introducción

El propósito del presente experimento fue el de determinar si dicha exendina-4, cuando se incorpora a la circulación materna, se transporta a través de la placenta y se puede detectar en el líquido amniótico o en la sangre fetal.

II. Materiales y métodos

Animales

Se alojaron hembras de ratas Harlan Sprague Dawley (de 12 semanas de edad, embarazadas de 17 a 21 días, de aproximadamente 300 gramos) en un ambiente a $22,8 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas. Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo con luz. Se proporcionó a los animales acceso libre a la comida y al agua hasta el inicio del experimento.

Obtención de muestras

Se anestesiaron las ratas con halotano al 5% y a continuación se mantuvieron con halotano al 2% durante los procedimientos quirúrgicos. Se determinó y se controló la temperatura corporal utilizando una sonda / controlador con resistencia térmica (modelo 73A, YSI, Yellow Springs, OH) y una mesa de operaciones con calefacción. Se obtuvo la sangre a partir de la vena de la cola inmediatamente antes de una inyección subcutánea de exendina-4 (AC2993 Amylin Pharmaceuticals, Inc.) o de excipiente ($100\ \mu\text{l}$ 0,15 M de NaCl) en $t = 0$. En $t = 30$ minutos, cuando se produjeron las concentraciones plasmáticas máximas tras la inyección subcutánea, se tomó otra muestra de sangre. Inmediatamente después se realizó una laparotomía siguiendo la línea central a fin de exponer las trompas uterinas. Se extrajo líquidos a partir de cada uno de los sacos amnióticos por aspiración a través de una aguja 16g en una jeringuilla. Se agruparon los líquidos amnióticos de los fetos individuales de una misma rata, pero los líquidos de cada rata se mantuvieron separados. Se obtuvo la sangre fetal mediante la punción del corazón con una aguja microfina 28g y se aspiró a una jeringuilla. Se recogieron las muestras de líquido amniótico y de sangre fetal en un período de 10 minutos tras la realización de la laparotomía ($T = 30$ a 40 min). Todas las muestras de sangre y de líquido se centrifugaron. Se almacenó el plasma o el sobrenadante a -70°C hasta realizar el análisis.

Grupos de tratamiento

Habían dos grupos de tratamiento:

Grupo A: Ratras a las que se administró exendina-4 disuelta a $21\ \mu\text{g} / 100\ \mu\text{l}$ en NaCl 0,15 M $n = 4$.

Grupo B: Ratras a las que se administró exendina-4 disuelta a $210\ \mu\text{g} / 100\ \mu\text{l}$ en NaCl 0,15 M $n = 5$.

III. Resultados

No se detectó exendina-4 en las muestras iniciales, tomadas en $t = 0$, cuando se determinaron mediante un IRMA (análisis inmunoradiométrico) específico que presenta un LLQ (límite inferior de determinación cuantitativa) de 15 pM. En $t = 30$ los niveles plasmáticos de exendina-4 en las ratas progenitoras que recibieron $21\ \mu\text{g}$ de exendina-4 fueron de $16,47\ \text{nM} \pm 2,45$. Los valores obtenidos a partir del líquido amniótico ($6,1 \pm 5,3\ \text{pM}$) y de la sangre fetal ($12,7 \pm 6,5\ \text{pM}$) resultaron 2.700 veces y 1.300 veces inferiores a los del plasma y resultaron en líneas generales inferiores al límite inferior de determinación cuantitativa del análisis (Figura 2). Se obtuvieron unos resultados similares con las ratas que recibieron $210\ \mu\text{g}$ de exendina-4 en los que los niveles plasmáticos de las ratas progenitoras en $t = 30$ fueron de $232,16\ \text{nM} \pm 63,45$ (Figura 3). Los valores obtenidos a partir del líquido amniótico ($18,3 \pm 9,3\ \text{pM}$) y de la sangre

fetal ($16,9 \pm 13,8$ pM) resultaron 12.680 veces y 13.750 veces inferiores a los del plasma y resultaron indetectables en aproximadamente la mitad de las muestras.

III. *Discusión*

La placenta es el órgano responsable del intercambio de nutrientes y productos de excreción entre el feto y la madre. Las circulaciones materna y fetal se encuentran separadas por una capa epitelial que permite o impide la difusión o el transporte en el que intervienen transportadores de sustancias a través de la superficie de separación. El riesgo de efectos adversos en el feto se puede relacionar con el grado en que el fármaco penetra en la circulación fetal. Los datos obtenidos en el presente experimento indican que, incluso cuando se inyectan dosis elevadas, que pueden superar las dosificaciones por kilogramo administradas a humanos unas 3000 veces, no aparece exendina-4, o muy poca, en la circulación fetal o en el líquido amniótico. Seis de 15 determinaciones resultaron por debajo del límite inferior de determinación cuantitativa, y en 9 de 15, la exendina-4 resultó indetectable. En aquellas muestras en las que la exendina-4 se pudo determinar, su presencia pudo ser debida a la contaminación por parte de la sangre materna (que necesita encontrarse en una proporción de únicamente 1:1.000 - 1:10.000 para resultar mensurable). Dicha contaminación es posible tras la laparotomía de la hembra reproductora y la punción del feto.

Diversas modificaciones de la presente invención a parte de las presentadas y descritas en la presente memoria resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y caen dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes gestacional en una paciente, comprendiendo dicho medicamento una cantidad terapéuticamente eficaz de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se enlaza con un receptor que se enlaza con la exendina-3 o la exendina-4, y

en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina comprende la secuencia 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; en la que

Xaa₁ es His, Arg o Tyr;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Asp o Glu;

Xaa₄ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₅ es Thr o Ser;

Xaa₆ es Ser o Thr;

Xaa₇ es Asp o Glu;

Xaa₈ es Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

Xaa₉ es Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

Xaa₁₀ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₁₁ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₁₂ es Glu o Asp;

Xaa₁₃ es Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina;

Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ y Xaa₁₇ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina;

Xaa₁₈ es Ser, Thr o Tyr; y

Z es -OH o -NH₂.

2. Utilización de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes gestacional en una paciente, comprendiendo dicho medicamento una cantidad terapéuticamente eficaz de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se enlaza con un receptor que se enlaza con la exendina-3 o la exendina-4, y

en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina comprende la secuencia Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly 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; en la que

Xaa₁ es His, Arg o Tyr;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Asp o Glu;

Xaa₅ es Ala o Thr;

Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

ES 2 290 039 T3

Xaa₉ es Asp o Glu;

Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

5 Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

10 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

15 Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

20 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

25 Xaa₂₂ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

30 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

35 Xaa₂₇ es Ala o Lys;

Xaa₂₈ es Ala o Asn;

Z₁ es -OH,

40 -NH₂

Gly-Z₂,

45 Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

50 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

55 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

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

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

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquiltentilglicina o N-alquilalanina; y

Z₂ es -OH o -NH₂;

65 a condición de que no más de 3 de entre Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala.

ES 2 290 039 T3

3. Utilización de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes gestacional en una paciente, comprendiendo dicho medicamento una cantidad terapéuticamente eficaz de una exendina o de un péptido agonista de la exendina en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se enlaza con un receptor que se enlaza con la exendina-3 o la exendina-4, y

5 en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina comprende la secuencia 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; en la que

10 Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val o Norleu;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

15 Xaa₄ es Ala, Norval, Val, Norleu o Gly;

Xaa₅ es Ala o Thr;

20 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

25 Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, Asp, o Glu;

Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

30 Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

35 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

40 Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

45 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

50 Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

55 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

60 Xaa₂₇ es Ala o Lys;

Xaa₂₈ es Ala o Asn;

Z₁ es -OH,

65 -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; en los que

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina; y

Z₂ es -OH o -NH₂;

a condición de que no más de 3 de entre Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala;

y a condición también de que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, por lo menos uno de entre Xaa₃, Xaa₄, y Xaa₉ sea Ala.

4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se selecciona de entre el grupo que comprende las SEC. ID. n.º 1, 2 y 6 a 188.

5. Utilización según la reivindicación 1, cuando dicha exendina o exendina o exendina péptido agonista de la exendina se selecciona de entre el grupo que comprende la exendina-4 ácida y la ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 amida.

6. Utilización según las reivindicaciones 2 ó 3, en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina se selecciona de entre el grupo que comprende la exendina-4 (1 - 30), la exendina-4 (1 - 30) amida, la exendina-4 (1 - 28) amida y la ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 (1 - 28) amida.

7. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina es la exendina-3.

8. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha exendina o péptido agonista de la exendina es la exendina-4.

9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz reduce la glucemia.

10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado de un modo continuo.

11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado mediante inyección.

12. Utilización según la reivindicación 11, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado mediante inyección subcutánea.

13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado en una dosis única o fraccionada que comprende una dosis diaria de 1 µg a 1 mg de dicha exendina o péptido agonista de la exendina.

14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado en una dosis única o fraccionada que comprende una dosis diaria de 1 µg a 30 µg de dicha exendina o péptido agonista de la exendina.

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicho medicamento se encuentra en una forma apta para ser administrado en una dosis única o fraccionada que comprende una dosis diaria de 3 µg a 50 µg de dicha exendina o péptido agonista de la exendina.

ES 2 290 039 T3

16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicha paciente es humana.

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que dicho medicamento comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que comprende la
5 insulina y un agonista de la amilina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

¹ Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Ser Lys Gln Xaa₉ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
²⁰
⁵ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Leu Lys Asn Gly Gly Xaa₁₄ Ser Ser Gly Ala Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈-Z
³⁰
²⁵

[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
9	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
10	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
11	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
12	Tyr	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
13	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr	NH ₂
14	His	Gly	Asp	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
15	His	Gly	Glu	Glu	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
16	His	Gly	Glu	Phe	Ser	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
17	His	Gly	Glu	Phe	Ser	Thr	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
18	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Thr	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
19	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
20	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	pGly	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
21	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	pGly	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
22	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	pGly	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂

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	Val	Glu	Phe	MeAla	MeAla	MeAla	MeAla	Ser	NH ₂

Fig. 1B

Fig. 2

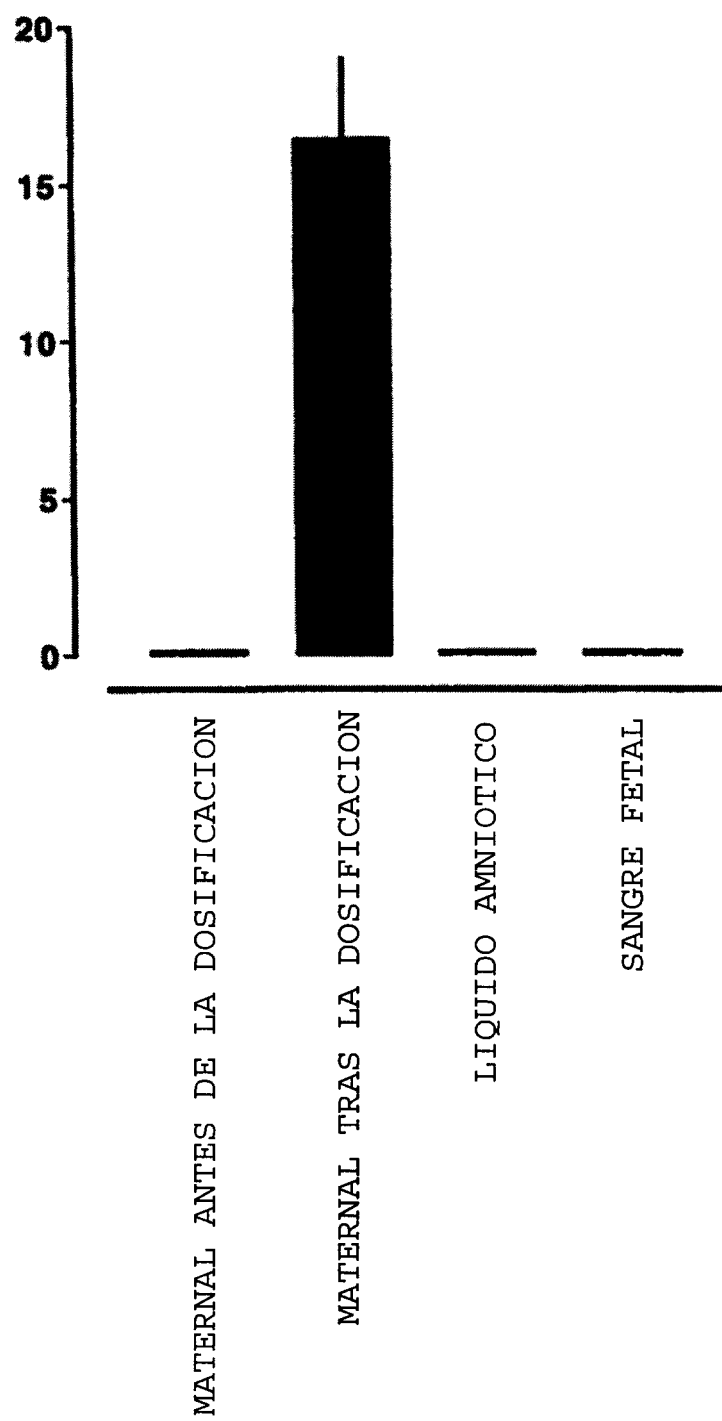
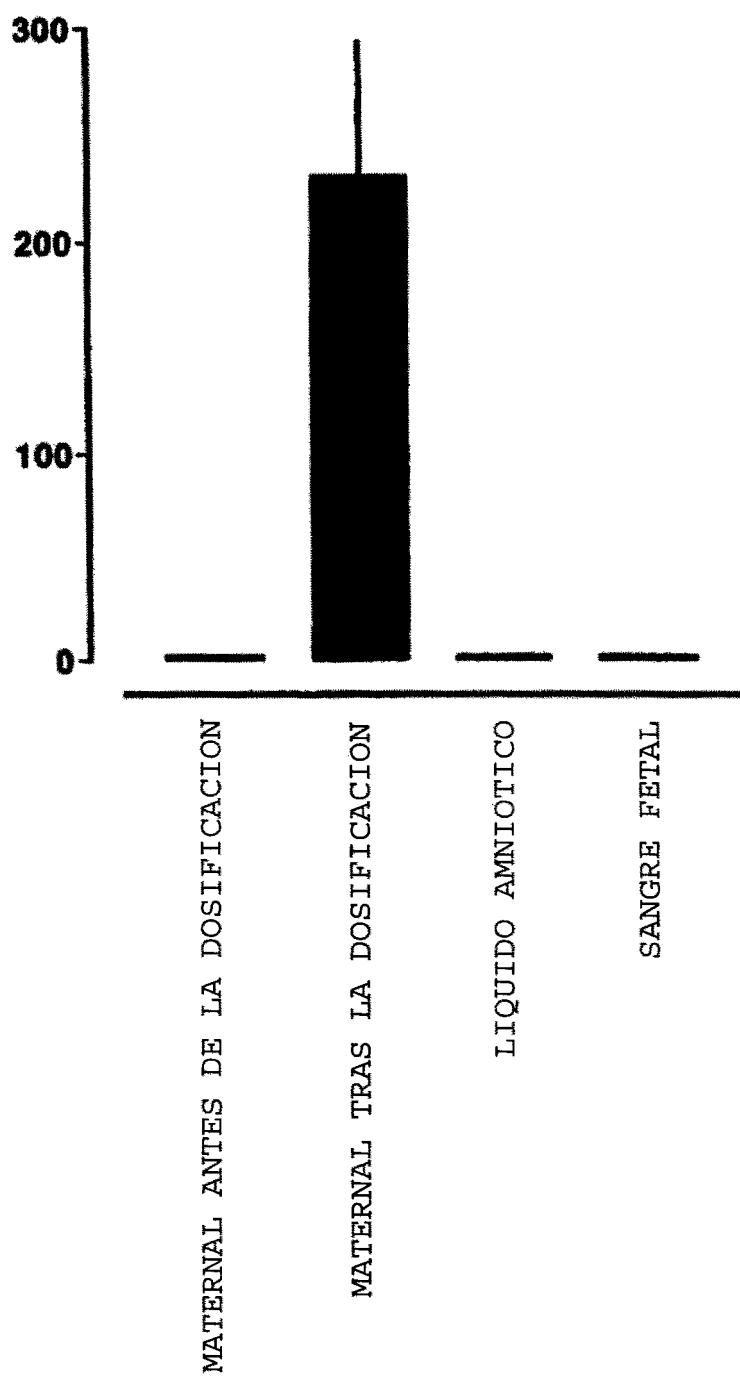


Fig. 3



LISTA DE SECUENCIAS

<110> Amylin Pharmaceuticals, Inc.
Hiles, Richard y Prickett, Kathryn, S.

<120> UTILIZACIÓN DE EXENDINAS Y DE AGONISTAS DE LAS MISMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

<130> 243/131 WO

<140> PCT/US00/14231

<141> 2000-05-23

<150> 09/323,867

<151> 1999-06-01

<160> 188

<170> PatentIn Ver. 2.1 y Microsoft Word

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> *Heloderma horridum*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 1

His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25					30		

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
			35			

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> *Heloderma suspectum*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 2

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

5

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20				25					30			

10

	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
			35				

<210> 3

<211> 40

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (1)

<223> His, Arg o Thr

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (2)

<223> Ser, Gly, Ala o Thr

30 <220>

<221> VARIANTE

<222> (3)

35 <223> Asp o Glu

<220>

40 <221> VARIANTE

<222> (6)

<223> Phe, Tyr o naftalanina

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> (7)

<223> Thr o Ser

50 <220>

<221> VARIANTE

<222> (8)

55 <223> Ser o Thr

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> (9)

<223> Asp o Glu

65 <220>

<221> VARIANTE

<222> (10)

ES 2 290 039 T3

<223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (14)

<223> Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met

10 <220>

<221> VARIANTE

<222> (22)

15 <223> Phe, Tyr o naftalanina

<220>

<221> VARIANTE

20 <222> (23)

<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (24)

<223> Glu o Asp

30 <220>

<221> VARIANTE

<222> (25)

35 <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> (31)

<223> independientemente Pro, homoprolina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> (36)..(38)

50 <223> independientemente Pro, homoprolina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

<220>

<221> VARIANTE

55 <222> (39)

<223> Ser, Thr o Tyr

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> (40)

<223> -OH o NH₂, con la condición de que el compuesto no presente la fórmula de las SEC. ID N.º 1 ó 2.

65

ES 2 290 039 T3

<400> 3

	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gln	Xaa	Glu	Glu
	1				5					10					15	
5	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
				20					25					30		
10	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa								
			35					40								

<210> 4

<211> 29

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (1)

<223> His, Arg, o Tyr

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (2)

30 <223> Ser, Gly, Ala o Thr

<220>

<221> VARIANTE

35 <222> (3)

<223> Asp o Glu

<220>

40 <221> VARIANTE

<222> (5)

<223> Ala o Thr

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> (6)

50 <223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> VARIANTE

55 <222> (7)

<223> Thr o Ser

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> (8)

<223> Ala, Ser o Thr

65 <220>

<221> VARIANTE

ES 2 290 039 T3

<222> (9)

<223> Asp o Glu

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> (10)

<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met

10

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)

15

<223> Ala o Ser

<220>

<221> VARIANTE

20

<222> (12)

<223> Ala o Lys

<220>

25

<221> VARIANTE

<222> (13)

<223> Ala o Gln

30

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)

35

<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met

<220>

<221> VARIANTE

40

<222> (15)..(17)

<223> Ala o Glu

<220>

45

<221> VARIANTE

<222> (19)

<223> Ala o Val

50

<220>

<221> VARIANTE

<222> (20)

55

<223> Ala o Arg

<220>

<221> VARIANTE

60

<222> (21)

<223> Ala o Leu

<220>

65

<221> VARIANTE

<222> (22)

ES 2 290 039 T3

<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> (23)
 <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (24)
 <223> Ala, Glu o Asp
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (25)
 20 <223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
 <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> (26)
 <223> Ala o Leu
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (27)
 <223> Ala o Lys
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (28)
 40 <223> Ala o Asn
 <220>
 45 <221> VARIANTE
 <222> (29)
 <223> OH, NH₂, Gly-OH, Gly-NH₂, Gly-Gly-OH, Gly-Gly-NH₂ y tal como se indica en la especificación
 50 <400> 4
 Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 55 20 25
 <210> 5
 <211> 29
 60 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 65 <221> VARIANTE
 <222> (1)
 <223> His, Arg, Tyr, Ala, norvalina, Val, o norleucina

ES 2 290 039 T3

- <220>
<221> VARIANTE
<222> (2)
5 <223> Ser, Gly, Ala, o Thr
- <220>
<221> VARIANTE
10 <222> (3)
<223> Ala, Asp, o Glu
- <220>
15 <221> VARIANTE
<222> (4)
<223> Ala, norvalina, Val, norleucina o Gly
- 20 <220>
<221> VARIANTE
<222> (5)
25 <223> Ala o Thr
- <220>
<221> VARIANTE
30 <222> (6)
<223> Phe, Tyr o naftilalanina
- <220>
35 <221> VARIANTE
<222> (7)
<223> Thr o Ser
- 40 <220>
<221> VARIANTE
<222> (8)
45 <223> Ala, Ser o Thr
- <220>
<221> VARIANTE
50 <222> (9)
<223> Ala, Norvalina, Val, Norleucina, Asp o Glu
- <220>
55 <221> VARIANTE
<222> (10)
<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
- 60 <220>
<221> VARIANTE
<222> (11)
65 <223> Ala o Ser
- <220>

ES 2 290 039 T3

<221> VARIANTE
<222> (12)
<223> Ala o Lys
5
<220>
<221> VARIANTE
<222> (13)
10 <223> Ala o Gln

<220>
<221> VARIANTE
15 <222> (14)
<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met

<220>
20 <221> VARIANTE
<222> (15)..(17)
<223> Ala o Glu
25
<220>
<221> VARIANTE
<222> (19)
30 <223> Ala o Val

<220>
<221> VARIANTE
35 <222> (20)
<223> Ala o Arg

<220>
40 <221> VARIANTE
<222> (21)
<223> Ala o Leu
45
<220>
<221> VARIANTE
<222> (22)
50 <223> Phe, Tyr o naftilalanina

<220>
<221> VARIANTE
55 <222> (23)
<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met

<220>
60 <221> VARIANTE
<222> (24)
<223> Ala, Glu o Asp
65
<220>
<221> VARIANTE

ES 2 290 039 T3

<222> (25)
<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina

5 <220>
<221> VARIANTE
<222> (26)
<223> Ala o Leu

10 <220>
<221> VARIANTE
<222> (27)
15 <223> Ala o Lys

<220>
20 <221> VARIANTE
<222> (28)
<223> Ala o Asn

25 <220>
<221> VARIANTE
<222> (29)
<223> OH, NH₂, Gly-OH, Gly-NH₂, Gly-Gly-OH, Gly-Gly-NH₂ y tal como se indica en la especificación
30 <400> 5

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

35 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 6
40 <211> 30
<212> PRT
<213> constructo sintético

45 <400> 6
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

50 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

<210> 7
55 <211> 30
<212> PRT
<213> constructo sintético

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (30)
65 <223> AMIDACIÓN, La posición 30 es Gly-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 7

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

10 <210> 8
<211> 28
<212> PRT
<213> constructo sintético

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)
20 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 8

25 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Ala Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30 <210> 9
<211> 39
<212> PRT
35 <213> constructo sintético

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (39)
<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

45 <400> 9

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 10
<211> 39
<212> PRT
60 <213> constructo sintético

<220>
<221> MOD_RES
65 <222> (39)
<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 10

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

10

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 11

<211> 39

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

25

<400> 11

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

30

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

35

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 12

<211> 39

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN Posición 39 es Ser-NH₂

50

<400> 12

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

55

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

60

Ser Gly Ala Pro
35

<210> 13

<211> 39

65 <212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 5 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Tyr-NH₂
 <400> 13
 10 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Tyr
 35
 20
 <210> 14
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> constructo sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (39)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂
 <400> 14
 35 His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 40 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45
 <210> 15
 <211> 39
 50 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 55 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂
 60
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)
 65 <223> Xaa es naftilalanina

ES 2 290 039 T3

<400> 15

```

      His Gly Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1              5              10              15
5
      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
              20              25              30

10      Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
              35

```

<210> 16

<211> 39

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

25

<400> 16

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1              5              10              15
30
      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
              20              25              30

35      Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
              35

```

<210> 17

<211> 39

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

50

<400> 17

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1              5              10              15
55
      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
              20              25              30

60      Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
              35

```

<210> 18

<211> 39

65 <212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 5 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

 <400> 18
 10 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 20 <210> 19
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 30 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

 <400> 19
 35 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 40 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 45 <210> 20
 <211> 39
 <212> PRT
 50 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (39)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

 60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)
 <223> Xaa es pentilglicina
 65

ES 2 290 039 T3

<400> 20

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
5	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25						30	
10	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN", La posición 39 es Ser-NH₂

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)

<223> Xaa es pentilglicina

<400> 21

35	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
40	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)

<223> Xaa es pentilglicina

ES 2 290 039 T3

<400> 22

```

5      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
        1           5           10           15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
        20           25           30

10     Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
        35

```

<210> 23

15 <211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

25 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (14)

<223> Xaa es pentilglicina

35 <400> 23

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
        1           5           10           15

40     Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
        20           25           30

      Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
        35

45

```

<210> 24

<211> 39

50 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

55 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

60 <220>

<221> VARIANTE

<222> (22)

65 <223> Xaa es naftilalanina

ES 2 290 039 T3

<400> 24

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
5	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Xaa	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
10	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

<210> 25

<211> 39

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

25 <400> 25

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
30	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Val	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
35	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

<210> 26

<211> 39

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

50 <400> 26

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
55	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Val	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
60	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

<210> 27

<211> 39

65 <212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
<221> VARIANTE
<222> (23)
5 <223> Xaa en la posición 23 es terc-butilglicina

<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (39)
<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 27
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
25 <210> 28
<211> 39
<212> PRT
30 <213> constructo sintético

<220>
<221> VARIANTE
35 <222> (23)
<223> Xaa en la posición 23 es terc-butilglicina

<220>
40 <221> MOD_RES
<222> (39)
<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

45 <400> 28
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
50 <210> 29
<211> 39
60 <212> PRT
<213> constructo sintético

<220>
65 <221> MOD_RES
<222> (39)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 29

```

5           His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
           1             5             10             15
10          Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
           20             25             30
          Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
           35

```

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 30

```

          His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
          1             5             10             15
35         Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
          20             25             30
         Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35

```

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa en la posición 31 es tioprolina

<220>

<221> VARIANTE

<222> (36)..(38)

<223> Xaa en las Posiciones 36, 37, y 38 es tioprolina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 31

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

5

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
				20					25						30	

10

	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Ser
				35			

<210> 32
 <211> 39
 15 <212> PRT
 <213> constructo sintético

<220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> (36)..(38)
 <223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es tioprolina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 30 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 32

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

35

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25						30	

40

	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Ser
				35			

<210> 33
 45 <211> 39
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (31)
 <223> Xaa en la posición 31 es homoprolina

55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (36)..(38)
 60 <223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es homoprolina

<220>
 65 <221> MOD_RES
 <222> (39)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 33

```

5      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
        1           5           10           15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
        20           25           30

10     Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
        35

```

<210> 34

<211> 39

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es homoprolina

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

30 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 34

```

35     His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
        1           5           10           15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
        20           25           30

40     Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
        35

```

<210> 35

45 <211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

50 <220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

55 <223> Xaa en la posición 31 isotioprolinea

<220>

<221> VARIANTE

60 <222> (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es tioprolinea

<220>

65 <221> MOD_RES

<222> (39)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 35

```

5      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
      1          5          10          15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
      20          25          30

10     Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
      35

```

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

25 <223> Xaa en la posición 31 es homoprolina

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36,37, y 38 es homoprolina

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (39)

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 36

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
      1          5          10          15

45     Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
      20          25          30

      Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
      35

50

```

<210> 37

<211> 39

55 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa en la posición 31 es N-metilalanina

<220>

<221> VARIANTE

ES 2 290 039 T3

<222> (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es N-metilalanina

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

10 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 37

15	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
				20					25					30		
20	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Ser									
				35												

<210> 38

<211> 39

25 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es N-metilalanina

35 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

40 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 38

45	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
50	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Ser									
				35												

<210> 39

55 <211> 39

<212> PRT

<213> constructo sintético

60 <220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

65 <223> Xaa en la posición 31 es N-metilalanina

<220>

ES 2 290 039 T3

<221> VARIANTE

$\langle 222 \rangle$ (36)..(38)

<223> Xaa en las posiciones 36, 37, y 38 es N-metilalanina

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (39)$$

<223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 39

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser

<210> 40

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (28)$$

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 41

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (28)$$

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 41

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 42

ES 2 290 039 T3

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

10

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 42

15

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
			20					25			

20

<210> 43

<211> 28

<212> PRT

25

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

30

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 43

35

His	Gly	Glu	Gly	Ala	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
			20					25			

40

<210> 44

<211> 28

45

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

50

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

55

<400> 44

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Ala	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

60

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
			20					25			

<210> 45

65

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 5 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 45
 10 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25
 15 <210> 46
 <211> 28
 <212> PRT
 20 <213> constructo sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 46
 30 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 35 20 25
 <210> 47
 <211> 28
 40 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 50 <400> 47
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 55 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25
 <210> 48
 60 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 65 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 290 039 T3

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

5 <400> 48

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

10 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 49

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

25 <400> 49

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu
1 5 10 15

30 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 50

<211> 28

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45 <400> 50

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu
1 5 10 15

50 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 51

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65 <223> AMIDACIÓN", La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 51

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 52

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 52

25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 53

<211> 28

35

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 53

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50

Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

55

<210> 54

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 54

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 55

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

20

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

25

Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 56

<211> 28

35

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 56

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

55 <210> 57

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Ala Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 58

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 58

25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 59

<211> 28

35

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 59

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Ala Lys Asn
20 25

55 <210> 60

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

65

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 60

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Ala Asn
20 25

<210> 61

10 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

20 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Ala-NH₂

<400> 61

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

25

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Ala
20 25

30 <210> 62

<211> 38

<212> PRT

<213> constructo sintético

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)

40

<223> AMIDACIÓN, La posición 38 es Pro-NH₂

<400> 62

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

45

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro
35

55 <210> 63

<211> 38

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 38 es Pro-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 63

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5				10					15		

5

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

10

	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro
			35			

<210> 64
 <211> 37
 15 <212> PRT
 <213> constructo sintético

<220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (37)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 37 es Pro-NH₂

25 <400> 64

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5				10					15		

30

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

35

	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro
			35		

<210> 65
 <211> 37
 40 <212> PRT
 <213> constructo sintético

<220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (37)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 37 es Pro-NH₂

50 <400> 65

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5				10					15		

55

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

60

	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro
			35		

<210> 66
 <211> 36
 65 <212> PRT
 <213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es Pro-NH₂

<400> 66

10	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
	20 25 30
15	Ser Gly Ala Pro
	35

<210> 67

20 <211> 36

<212> PRT

<213> constructo sintético

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (36)

30 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es Pro-NH₂

<400> 67

35	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
	20 25 30
40	Ser Gly Ala Pro
	35

<210> 68

45 <211> 35

<212> PRT

<213> constructo sintético

50 <220>

<221> MOD_RES

<222> (35)

55 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂

<400> 68

60	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
	20 25 30
65	Ser Gly Ala
	35

ES 2 290 039 T3

<210> 69
 <211> 35
 <212> PRT
 5 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (35)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂

 15 <400> 69

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
20	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
25	Ser	Gly	Ala													
			35													

 <210> 70
 <211> 34
 30 <212> PRT
 <213> constructo sintético

 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 34 es Gly-NH₂
 40
 <400> 70

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
45	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
50	Ser	Gly														

 <210> 71
 55 <211> 34
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

 <220>
 60 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 65 <223> AMIDACIÓN, La posición 34 es Gly-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 71

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly

10

<210> 72

<211> 33

<212> PRT

15

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (33)

<223> AMIDACIÓN, La posición 33 es Ser-NH₂

<400> 72

25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

30

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser

35

<210> 73

<211> 33

<212> PRT

<213> constructo sintético

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

45

<223> AMIDACIÓN, La posición 33 es Ser-NH₂

<400> 73

50

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

55

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser

<210> 74

60

<211> 32

<212> PRT

<213> constructo sintético

65

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 32 es Ser-NH₂

<400> 74

5	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
10				20					25					30		

<210> 75

<211> 32

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

<223> AMIDACIÓN, La posición 32 es Ser-NH₂

<400> 75

25	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
30	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

<210> 76

<211> 31

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)

<223> AMIDACIÓN, La posición 31 es Pro-NH₂

<400> 76

50	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	
				20					25					30		

<210> 77

<211> 31

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)

<223> AMIDACIÓN, La posición 31 es Pro-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 77

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

10 <210> 78

<211> 30

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (30)

<223> AMIDACIÓN, La posición 30 es Gly-NH₂

<400> 78

25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

30

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

<210> 79

35 <211> 29

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (29)

<223> AMIDACIÓN, La posición 29 es Gly-NH₂

45

<400> 79

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly
20 25

55

<210> 80

<211> 29

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (29)

<223> AMIDACIÓN, La posición 29 es Gly-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 80
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 5
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly
 20 25
 10 <210> 81
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 15
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (31)
 20 <223> Xaa es tioprolina
 <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> (36)..(38)
 <223> Xaa es tioprolina
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 38 es tioprolina-NH₂
 35
 <400> 81
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 40
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
 35
 50 <210> 82
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 55
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (36)..(38)
 60 <223> Xaa es tioprolina
 <220>
 <221> MOD_RES
 65 <222> (38)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 38 es tioprolina-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 82

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1              5              10              15
5      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
      20              25              30

      Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
10      35

```

<210> 83

<211> 37

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa es N-metilalanina

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (37)

30 <223> AMIDACIÓN, La posición 37 es Pro-NH₂

<400> 83

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1              5              10              15
35      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
      20              25              30

      Ser Gly Ala Pro Pro
40      35

```

<210> 84

45 <211> 37

<212> PRT

<213> constructo sintético

50 <220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa es N-metilalanina

55

<220>

<221> VARIANTE

<222> (36)..(37)

60

<223> Xaa es N-metilalanina

<220>

65 <221> MOD_RES

<222> (37)

<223> AMIDACIÓN, La posición 37 es N-metilalanina-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 84

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

10 Ser Gly Ala Xaa Xaa
35

<210> 85

<211> 37

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa es homoprolina

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (36)..(37)

30 <223> Xaa es homoprolina

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (37)

<223> AMIDACIÓN, La posición 37 es homoprolina-NH₂

<400> 85

40 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

45 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa
35

50 <210> 86

<211> 36

<212> PRT

55 <213> constructo sintético

<220>

<221> VARIANTE

60 <222> (31)

<223> Xaa es homoprolina

<220>

65 <221> VARIANTE

<222> (36)

<223> Xaa es homoprolina

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es homoprolina-NH₂

<400> 86

```

10      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
        1              5              10              15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
                20              25              30

15      Ser Gly Ala Xaa
          35

```

<210> 87

20 <211> 35

<212> PRT

<213> constructo sintético

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (35)

30 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂

<400> 87

```

35      Arg Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
        1              5              10              15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
                20              25              30

40      Ser Gly Ala
          35

```

<210> 88

45 <211> 30

<212> PRT

<213> constructo sintético

50 <220>

<221> MOD_RES

<222> (30)

55 <223> AMIDACIÓN, La posición 30 es Gly-NH₂

<400> 88

```

60      His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
        1              5              10              15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
                20              25              30

```

65 <210> 89

<211> 28

ES 2 290 039 T3

<212> PRT
 <213> constructo sintético

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)
 <223> Xaa es naftilalanina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 15 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 89

20	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn				
25				20				25								

<210> 90
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> constructo sintético

<220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

40 <400> 90

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
45	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20				25								

<210> 91
 <211> 28
 50 <212> PRT
 <213> constructo sintético

<220>
 55 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

60 <400> 91

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Ser	Thr	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
65	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20				25								

ES 2 290 039 T3

<210> 92
 <211> 28
 <212> PRT
 5 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

 15 <400> 92

 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu
 1 5 10 15

 20 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

 <210> 93
 <211> 28
 25 <212> PRT
 <213> constructo sintético

 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> (10)
 <223> Xaa es pentilglicina

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 40 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

 <400> 93

 45 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

 50 <210> 94
 <211> 28
 <212> PRT
 55 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> (22)
 <223> Xaa es naftilalanina

 <220>
 65 <221> MOD_RES
 <222> (28)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 94

5 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Xaa Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 95

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

 $\langle 220 \rangle$

20 <221> VARIANTE

 $\langle 222 \rangle$ (23)

<223> Xaa es terc-butilglicina

25 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$$\langle 222 \rangle \quad (28)$$

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 95

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

40 <210> 96

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

45

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (28)$$

50 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 96

55 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Phe Leu Lys Asn
20 25

60

<210> 97

<211> 33

<212> PRT

65 <213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 33 es Ser-NH₂

<400> 97

10	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20				25					30			
15	Ser															

<210> 98

20 <211> 29

<212> PRT

<213> constructo sintético

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (29)

30 <223> AMIDACIÓN, La posición 29 es Gly-NH₂

<400> 98

35	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly			
				20				25								

40

<210> 99

<211> 37

45 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

50 <221> VARIANTE

<222> (31)

<223> Xaa es homoprolina

55 <220>

<221> VARIANTE

<222> (36)..(37)

<223> Xaa es homoprolina

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (37)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 37 es homoprolina-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 99

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Ala	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

5

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
				20					25					30		

10

	Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa
				35	

<210> 100

<211> 28

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

25 <400> 100

	Ala	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	

30

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
				20					25			

<210> 101

35 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 101

	His	Gly	Ala	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	

50

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
				20					25			

55 <210> 102

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 102

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 103

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 103

25 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 104

<211> 28

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 104

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

55 <210> 105

<211> 28

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 105

His	Gly	Ala	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5				10					15		

5

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn
			20				25				

10 <210> 106

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

20

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 106

His	Gly	Glu	Ala	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5				10					15		

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn
			20				25				

30

<210> 107

<211> 28

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 107

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5				10					15		

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn
			20				25				

50

55 <210> 108

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 108

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 109

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 109

25

Ala Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 110

35 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 110

Ala Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

55

<210> 111

<211> 28

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 111

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 112

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 112

25

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

30

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 113

<211> 28

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 113

Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

55 <210> 114

<211> 28

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 114

Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 115

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)

20

<223> Xaa es naftilalanina

<220>

25

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

30 <400> 115

Ala Gly Asp Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

35

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 116

40

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

45

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)

50

<223> Xaa es naftilalanina

<220>

<221> MOD_RES

55

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 116

60

Ala Gly Asp Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

65

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 117

ES 2 290 039 T3

<211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 10
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 117
 15
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25
 20
 <210> 118
 <211> 28
 <212> PRT
 25
 <213> constructo sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 30
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 118
 35
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25
 40
 <210> 119
 <211> 28
 45
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 50
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 55
 <400> 119
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25
 60
 <210> 120
 65
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 120

10 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15

<210> 121

<211> 28

<212> PRT

20 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

30 <400> 121

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

35 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 122

<211> 28

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

50

<400> 122

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

55

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 123

60

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

65

<220>

<221> MOD_RES

ES 2 290 039 T3

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

5 <400> 123

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

10 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 124

<211> 28

15 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

25 <400> 124

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

30 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

35 <210> 125

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 125

50 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

55 <210> 126

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 126

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 127

10 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)

20 <223> Xaa es pentilglicina

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 127

30

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

35

<210> 128

<211> 28

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> (10)

<223> Xaa es pentilglicina

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

55 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 128

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

60

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

65

<210> 129

<211> 28

ES 2 290 039 T3

<212> PRT
 <213> constructo sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

10 <400> 129

15	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ala	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20					25							

20 <210> 130
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

30 <400> 130

35	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ala	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn				
40				20					25							

<210> 131
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

50 <400> 131

55	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Ala	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
60	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20					25							

<210> 132
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

65

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 132

10 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15 <210> 133

<211> 28

<212> PRT

20 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

30 <400> 133

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Met Glu Glu
1 5 10 15

35 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 134

<211> 28

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

50 <400> 134

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu
1 5 10 15

55 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 135

<211> 28

60 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

65 <221> MOD_RES

<222> (28)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 135

5 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

10

<210> 136

<211> 28

<212> PRT

15

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

25 <400> 136

 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu
 1 5 10 15

30

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

<210> 137

<211> 28

35

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40

<221> VARIANTE

<222> (14)

<223> Xaa es pentilglicina

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

50

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 137

55 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

60

<210> 138

<211> 28

<212> PRT

65

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)

5 <223> Xaa es pentilglicina

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

15 <400> 138

Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Xaa	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
			20				25				

<210> 139

<211> 28

25 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

30 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

35 <400> 139

Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Ala	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn
			20				25				

<210> 140

45 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

55 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 140

Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Ala	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn
			20				25				

65 <210> 141

<211> 28

ES 2 290 039 T3

<212> PRT
 <213> constructo sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 10 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 141

	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Ala
15	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20					25							

20 <210> 142
 <211> 28
 <212> PRT
 25 <213> constructo sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 142

35	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Ala
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn				
40				20					25							

<210> 143
 <211> 28
 45 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 50 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 55 <400> 143

	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	
60	Ala	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn				
				20					25							

<210> 144
 65 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

5 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 144

10 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15 <210> 145

<211> 28

<212> PRT

20 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 145

30 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

35 <210> 146

<211> 28

40 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

50 <400> 146

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

55 <210> 147

<211> 28

60 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

65 <221> MOD_RES

<222> (28)

ES 2 290 039 T3

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 147

5 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
10 20 25

<210> 148

<211> 28

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

25 <400> 148

 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15

30 Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

<210> 149

35 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 149

50 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

55 <210> 150

<211> 28

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 150

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 151

10

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> VARIANTE

<222> (22)

20

<223> Xaa es naftilalanina

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 151

30

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

35

Glu Ala Val Arg Leu Xaa Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 152

<211> 28

40

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45

<221> VARIANTE

<222> (22)

<223> Xaa es naftilalanina

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

55

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 152

60

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

65

<210> 153

<211> 28

ES 2 290 039 T3

<212> PRT
 <213> constructo sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 10 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂
 <400> 153

15 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

20
 <210> 154
 <211> 28
 25 <212> PRT
 <213> constructo sintético

<220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

35 <400> 154

40 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn
 20 25

45 <210> 155
 <211> 28
 <212> PRT
 50 <213> constructo sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> (23)
 <223> Xaa es terc-butilglicina

<220>
 60 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

65

ES 2 290 039 T3

<400> 155

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 156

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (23)

<223> Xaa es terc-butilglicina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 156

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 157

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 157

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 158

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

ES 2 290 039 T3

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

5 <400> 158

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

10 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 159

15 <211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

25 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 159

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

30 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn
20 25

35 <210> 160

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 160

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn
20 25

55

<210> 161

<211> 28

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 161

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Ala Lys Asn
20 25

10 <210> 162

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

20

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

<400> 162

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

25

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Ala Lys Asn
20 25

30

<210> 163

<211> 28

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (28)

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

45

<400> 163

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Ala Asn
20 25

55 <210> 164

<211> 28

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)

65

<223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Asn-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 164
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 5 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Ala Asn
 20 25
 <210> 165
 <211> 28
 10 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Ala-NH₂
 20
 <400> 165
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 25 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala
 20 25
 <210> 166
 30 <211> 28
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 40 <223> AMIDACIÓN, La posición 28 es Ala-NH₂
 <400> 166
 45 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Ala
 20 25
 50 <210> 167
 <211> 38
 <212> PRT
 55 <213> constructo sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (38)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 38 es Pro-NH₂
 65

ES 2 290 039 T3

<400> 167

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro
35

10

<210> 168

<211> 38

<212> PRT

15

<213> constructo sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (38)

<223> AMIDACIÓN, La posición 38 es Pro-NH₂

25 <400> 168

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

30 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro
35

35

<210> 169

<211> 37

40

<212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (37)

<223> AMIDACIÓN, La posición 37 es Pro-NH₂

50

<400> 169

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

55

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro
35

60

<210> 170

65 <211> 36

<212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 5 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es Pro-NH₂
 <400> 170
 10 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro
 35
 <210> 171
 20 <211> 36
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 30 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es Pro-NH₂
 <400> 171
 35 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro
 35
 45 <210> 172
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> constructo sintético
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)
 55 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂
 <400> 172
 60 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala
 35

ES 2 290 039 T3

<210> 173
 <211> 35
 <212> PRT
 5 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (35)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂

 15 <400> 173

	His	Gly	Ala	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10				15		

20	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20						25					30	

	Ser	Gly	Ala
			35

 25 <210> 174
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (34)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 34 es Gly-NH₂

 40 <400> 174

	His	Gly	Glu	Ala	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10				15		

45	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

	Ser	Gly
--	-----	-----

 50 <210> 175
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)
 60 <223> AMIDACIÓN, La posición 33 es Ser-NH₂

 65

ES 2 290 039 T3

<400> 175

	His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

5

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

10

Ser

<210> 176

<211> 32

<212> PRT

15 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (32)

<223> AMIDACIÓN, La posición 32 es Ser-NH₂

25 <400> 176

	Ala	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
	1				5					10					15	

30

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		

<210> 177

35 <211> 32

<212> PRT

<213> constructo sintético

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

45 <223> AMIDACIÓN, La posición 32 es Ser-NH₂

<400> 177

	His	Gly	Ala	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	

50

	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25						30	

55

<210> 178

<211> 31

<212> PRT

60 <213> constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

65 <222> (31)

<223> AMIDACIÓN, La posición 31 es Pro-NH₂

ES 2 290 039 T3

<400> 178

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

5

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

10 <210> 179

<211> 30

<212> PRT

<213> constructo sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)

20

<223> AMIDACIÓN, La posición 30 es Gly-NH₂

<400> 179

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

25

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

30

<210> 180

<211> 29

35 <212> PRT

<213> constructo sintético

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (29)

<223> AMIDACIÓN, La posición 29 es Gly-NH₂

45

<400> 180

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

50

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly
20 25

<210> 181

55 <211> 38

<212> PRT

<213> constructo sintético

60

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31)

65 <223> Xaa es tioprolina

<220>

ES 2 290 039 T3

<221> VARIANTE
<222> (36)..(38)
<223> Xaa es tioprolina

5
<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)
10 <223> AMIDACIÓN, La posición 38 es tioprolina-NH₂

<400> 181

15 His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 20 25 30
Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

25 <210> 182
<211> 38
<212> PRT
<213> constructo sintético

30 <220>
<221> VARIANTE
<222> (36)..(38)
35 <223> Xaa es tioprolina

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (38)
<223> AMIDACIÓN, La posición 38 es tioprolina-NH₂

45 <400> 182

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala tPro tPro tPro
35

55 <210> 183
<211> 37
60 <212> PRT
<213> constructo sintético

<220>
65 <221> VARIANTE
<222> (31)
<223> Xaa es N-metilalanina

ES 2 290 039 T3

<220>

<221> VARIANTE

<222> (36)..(37)

5 <223> Xaa es N-metilalanina

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (37)

<223> AMIDACIÓN, La posición 37 es N-metilalanina-NH₂

15 <400> 183

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Ala	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
			20				25						30		

Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa
			35	

25 <210> 184

<211> 36

<212> PRT

30 <213> constructo sintético

<220>

<221> VARIANTE

35 <222> (31)

<223> Xaa es homoprolina

<220>

40 <221> VARIANTE

<222> (36)

<223> Xaa es homoprolina

45 <220>

<221> MOD_RES

<222> (36)

50 <223> AMIDACIÓN, La posición 36 es homoprolina-NH₂

<400> 184

Ala	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Xaa	Ser
			20				25						30		

Ser	Gly	Ala	Xaa
			35

<210> 185

65 <211> 35

<212> PRT

<213> constructo sintético

ES 2 290 039 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)
 5 <223> AMIDACIÓN, La posición 35 es Ala-NH₂

 <400> 185
 10 His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala
 35

 <210> 186
 20 <211> 30
 <212> PRT
 <213> constructo sintético

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)
 30 <223> AMIDACIÓN, La posición 30 es Gly-NH₂

 <400> 186
 35 His Gly Asp Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
 20 25 30
 40 <210> 187
 <211> 39
 <212> PRT
 45 <213> constructo sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (39)
 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

 <400> 187
 55 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 60 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 65 <210> 188
 <211> 39

ES 2 290 039 T3

<212> PRT

<213> constructo sintético

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39)

10 <223> AMIDACIÓN, La posición 39 es Ser-NH₂

<400> 188

15	Ala	Gly	Ala	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
20	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												

25

30

35

40

45

50

55

60

65