

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 090**

51 Int. Cl.:

C07K 4/12 (2006.01)

A61K 38/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2007** **E 10156101 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2213680**

54 Título: **Péptidos que tienen actividad farmacológica para tratar los trastornos asociados con la alteración de la migración celular, tal como el cáncer**

30 Prioridad:

09.08.2006 IT MI20061607

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

05.06.2013

73 Titular/es:

PHARMAPHELIX S.R.L (100.0%)
Via Madonna della Grazie, 6
80040 Cercola (NA) , IT

72 Inventor/es:

CARRIERO, MARIA VINCENZA;
DE ROSA, MARIO y
PAVONE, VINCENZO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 406 090 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos que tienen actividad farmacológica para tratar los trastornos asociados con la alteración de la migración celular, tal como el cáncer.

Esta invención se relaciona con los péptidos lineales y sus derivados funcionalmente equivalentes, salificados o no salificados, que contienen cinco residuos de aminoácidos, al menos uno de ellos es hidrófobo y al menos dos de ellos son básicos, en lo adelante denominados "PICM" (Péptidos Inhibidores de la Motilidad Celular) y las composiciones farmacéuticas que los contienen como ingredientes activos. Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces en el tratamiento y la prevención de tumores, especialmente aquellos que son muy invasivos y/o con probabilidad de metástasis, y en el tratamiento de trastornos conectados con la neo-angiogénesis y neo-vascularización, y aquellos asociados con la alteración de la motilidad celular tales como las enfermedades autoinmunes y los trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide y la psoriasis, los trastornos granulomatosos crónicos, las retinopatías, la degeneración macular y el edema, el sarcoma de Kaposi y las enfermedades asociadas con la infección por el virus del herpes.

Antecedentes de la invención

Actualmente, los tratamientos contra los tumores se limitan por la existencia de tipos de células muy malignas, los que intrínsecamente fallan para responder a los tratamientos convencionales (gliomas, sarcomas, etc.), o por la aparición de ventajas selectivas, que promueven la selección y consecuente proliferación de los clones resistentes al tumor durante el tratamiento (Woodhouse, E.C., y otros, Cancer 80:1529-1537, 1997). Los tratamientos convencionales principalmente se diseñan para inhibir el crecimiento del tumor en vez de prevenir su diseminación metastásica, la que sigue siendo la causa principal de las fallas del tratamiento (Shevde LA y otros Cancer Lett, 198:1-20, 2003).

La característica general de los tratamientos actuales contra los tumores es el uso de compuestos muy citotóxicos, aunque estos actúan sobre las células malignas de manera selectiva, inevitablemente tienen efectos sistémicos devastadores en el cuerpo. El resultado es que los tratamientos actuales involucran generalmente costos sociales, humanos y financieros muy altos.

Este panorama general muestra que: a) hay una urgente necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para los tumores actualmente no tratables; b) hay una fuerte necesidad de reducir los efectos secundarios que hacen inaceptable la calidad de vida del paciente cuando se tratan con los fármacos antitumorales actuales, e incluso pueden causar la muerte en pacientes debilitados; c) es necesario mejorar la eficacia de los tratamientos usando de fármacos que interfieren con el proceso de crecimiento y con la diseminación metastásica del tumor; d) el coste de los tratamientos tumorales tiene que ser más aceptable.

Se reportó recientemente que las numerosas acciones biológicas del péptido metastina, derivado de humano y murino (WO 00/24890, WO 01/75104, WO 02/85399) incluye un efecto en la prevención o tratamiento del cáncer. La WO 06/001499, que se refiere a la metastina y sus derivados, reivindica una serie muy amplia de compuestos, estimados por encima de 10^{10} estructuras diferentes, que contienen de 4 a 54 residuos de aminoácido, naturales y no naturales, para los que se reporta una amplia variedad de actividad biológica, tal como la inhibición de la diseminación metastásica y crecimiento de los tumores, control de la función pancreática y prevención de la pancreatitis aguda y crónica, control de la función de la placenta y uso en el tratamiento de hipoplasia fetal, metabolismo anormal de la glucosa, anomalías en el metabolismo de lípidos, infertilidad, endometriosis, pubertad prematura, enfermedad de Alzheimer, trastornos que afectan la esfera cognitiva, obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II, hiperglicemia, hipertensión, neuropatías diabéticas, nefropatías diabéticas, retinopatías diabéticas, edema, trastornos urinarios, resistencia a la insulina, diabetes inestable, atrofia grasa, alergias a la insulina, aterosclerosis, trastornos trombóticos, lipotoxicidad, y uso en tratamientos para mejorar la función de las gónadas y estimular la ovulación. La existencia simultánea de dichas acciones biológica diferentes para cada uno de estos compuestos sin duda representa una limitación importante, no una ventaja, con vistas a la aplicación terapéutica de esta clase de moléculas. Esta amplia variedad de funciones biológicas se asocia estrechamente con la interacción de la metastina y sus derivados con el receptor celular específico GPR54, conocido además como Kiss-1R, receptor de Kisspeptinas, receptor de Metastina, hipogonadotropina 1 o hOT7T175 (Ohtaki T., y otros, Nature 411:613-617, 2001; Clements M.K., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 284:1189-1193, 2001; Muir A.I., y otros, J. Biol. Chem. 276:28969-28975, 2001; Kotani M., y otros, J. Biol. Chem. 276:34631-34636, 2001; Seminara S.B., y otros, N. Engl. J. Med. 349:1614-1627, 2003; Grimwood J., y otros, Nature 428:529-535, 2004; Colledge W.H., Trends Endocrinol. Metab. 15:448-453, 2004; Hori A., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 286:958-963, 2001; Janneau J.-L., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:5336-5339, 2002; Ringel M.D., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:2399-2399, 2002; de Roux N., y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100:10972-10976, 2003; Ikeguchi M., y otros, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129:531-535, 2003;

Ikeguchi M., y otros, Clin. Cancer Res. 10:1379-1383, 2004; Bilban M., y otros, J. Cell Sci. 117:1319-1328, 2004; Becker J.A.J., y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 326:677-686, 2005; Semple R.K., y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 90:1849-1855, 2005).

5 En cuanto a la actividad anti-tumoral de la metastina y sus derivados, WO 06/001499 informa de una actividad modesta, limitada a los modelos animales experimentales, a la dosis de 70-140 µg/kg, lo que reduce la masa tumoral en no más que 20%. Además se ha demostrado que la administración a largo plazo de Ksspeptina-54, uno de los análogos de la metastina, provoca el efecto adverso de atrofia de las gónadas en ratas (E.L. Thomson y otros, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 291, 1074-1082, 2006).

10 **Descripción de la invención**

Esta invención se refiere a péptidos penta y sus derivados funcionalmente equivalentes, en forma salificada o no salificada, que contienen al menos dos aminoácidos básicos y al menos uno hidrófobo (en lo adelante indicado por el código PICM), que inhiben la migración de células in vitro a concentraciones aM (10^{-18} M), y tienen una potente acción antitumoral in vivo, al reducir la masa tumoral de 30 a 70% a dosis tan bajas como 15 µg/kg. Estos son eficaces en todos los trastornos asociados con la neo-angiogénesis y la neo-vascularización, y no presentan ninguna toxicidad aguda o sub-aguda hasta dosis de aprox. 1000 veces mayor que la dosis terapéutica.

20 A diferencia de la metastina y sus derivados, la actividad de los péptidos de acuerdo con la invención no se correlaciona con el receptor celular GPR54, sino que se relaciona estrictamente con su interacción específica con los receptores celulares FPR.

25 Se conocen algunos antagonistas del receptor FPR (Edwards y otros Mol Pharmacol. 68:1301-10, 2005; Karisson y otros Biochem Pharmacol. 71:1488-96, 2006), los cuales son químicamente distintos de los PICM.

Los PICM representan, por lo tanto, una nueva clase de componentes activos que poseen actividades biológicas y farmacológicas mucho más potentes que y diferentes de las de la metastina y sus derivados y los antagonistas de los receptores FPR.

30 En la práctica clínica, los PICM son eficaces contra un gran número de tumores, actúan a dosis bajas, y no presentan ninguna toxicidad sistémica o efectos adversos.

35 Los PICM también son eficaces en el tratamiento de los trastornos relacionados con la neo-angiogénesis y la neo-vascularización, y los asociados con la alteración de la motilidad celular tales como las enfermedades autoinmunes y los trastornos inflamatorios crónicos como artritis reumatoide y psoriasis, trastornos granulomatosos crónicos, retinopatías, degeneración macular y edema, sarcoma de Kaposi y enfermedades asociadas con la infección por el virus del herpes.

40 **Descripción detallada de la invención**

Los péptidos de acuerdo con la invención y sus derivados funcionalmente equivalentes, en forma salificada o no salificada, con la fórmula general L₁-X₁-X₂-X₃-X₄, en donde: L₁ es Glu, Gln, opcionalmente N-acilada o N-alquilada y/o Cα-alquilada, Pro, hidroxipro, tio-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilada y/o Cα-alquilada, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c, opcionalmente N-acilada o N-alquilada;

45 X₁ y X₃, que son iguales o diferentes, son opcionalmente N-alquilados y/o Cα-alquilada, se escoge de entre Arg, Orn, Lys, opcionalmente guanidinilado, y fenilalanina sustituida en las posiciones meta o para con un grupo amina o guanidina;

X₂ se escoge de entre Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c y Ac6c, opcionalmente N-alquilada;

X₄ se escoge de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg y Phg, opcionalmente Cα-alquilada y/o amidada en el extremo C-terminal.

50 El término "acilo" quiere decir un grupo acilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono.

El término "N-acilado" quiere decir la introducción de un acilo, como se definió anteriormente, en el nitrógeno amino terminal.

55 El término "N-alquilado" quiere decir la introducción de un residuo alquilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono en el nitrógeno de la amida.

El término "amidado" quiere decir la amidación del carboxilo C-terminal con una amina primaria o secundaria que contiene un total de 0 a 14 átomos de carbono.

5 El término "C α -alquilado" quiere decir la introducción en el átomo de carbono α de un residuo alquilo que contiene 1 a 9 átomos de carbono.

Las siguientes son las abreviaturas convencionales usadas para algunos de los aminoácidos no naturales que pueden incluirse en las fórmulas de los péptidos de acuerdo con la invención:

10 Azt = ácido azetidíico, Pip = ácido piperídico, Aib = ácido α -amino-isobutírico, Ac3c = ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, Ac4c = ácido 1-aminociclobutan-1-carboxílico, Ac5c = ácido 1-aminociclopentan-1-carboxílico, Ac6c = ácido 1-aminociclohexan-1-carboxílico, Abu = ácido α -amino-n-butírico, n-Leu = norleucina, n-Val = norvalina, h-Phe = homo-fenilalanina, 1-Nal = β -1-naftilo-alanina, 2-Nal = β -2-naftilo-alanina, h-1-Nal = homo- β -1-naftilo-alanina, h-2-Nal = homo- β -2-naftilo-alanina, Cha = ciclohexilo-alanina, Chg = ciclohexilo-glicina, Phg = fenilo-glicina, pGlu = ácido piroglutámico, Dap = ácido 2,3 di-amino-propiónico, Dab = ácido 2,4 diaminobutírico, N(Me)Arg = N-metilo-arginina, α (Me)Phe = C-alfametil-fenilalanina.

20 Los péptidos de acuerdo con la invención se pueden sintetizar con las distintas técnicas que se reportan en la literatura; ver, por ejemplo, Schroeder y otros "The Peptides" vol 1, Academic Press, 1965; Bodanszky y otros "Peptide Synthesis Interscience Publisher, 1966; Barany & Merrifield, "The peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 2, Capítulo 1, Academic Press, 1980. Estas técnicas incluyen la síntesis de péptidos en fase sólida, síntesis de péptidos en solución, métodos orgánicos de síntesis química, o cualquier combinación de los mismos. Obviamente, el método de síntesis elegido dependerá de la composición del péptido particular. Preferentemente, los métodos usados se basan en combinaciones adecuadas de técnicas de fase sólida y métodos clásicos en solución, que implican costes de fabricación bajos, especialmente a escala industrial. En detalle, estos métodos implican: i) la síntesis en solución de fragmentos de la cadena peptídica a través del acoplamiento sucesivo de aminoácidos N-protegidos activados adecuadamente a un aminoácido o una cadena de péptido C-protegida, con el aislamiento de los intermedios, la desprotección selectiva posterior de los extremos N y C-terminal de dichos fragmentos y, cuando sea necesario, de las cadenas laterales, hasta que se obtenga el péptido deseado; ii) la síntesis en fase sólida de la cadena peptídica a partir del extremo C-terminal al N-terminal en un medio polimérico insoluble. El péptido se elimina de la resina por hidrólisis con ácido fluorhídrico anhidro o ácido trifluoacético en presencia de depuradores adecuados.

35 Los péptidos de acuerdo con la invención son activos en muchos tipos de tumores humanos y animales, y previenen su crecimiento y diseminación metastásica.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención son ventajosos, especialmente en comparación con la metastina y los péptidos correlacionados reportados en el documento WO 06/001499, en términos del efecto anti-tumoral y las dosis efectivas. Los péptidos de acuerdo con la invención inducen una respuesta mucho más eficaz para reducir los tumores (20% de reducción por los derivados de la metastina, 70% de reducción por los productos de acuerdo con la invención), a concentraciones más bajas.

45 Para los usos terapéuticos propuestos, los péptidos de acuerdo con la invención se pueden formular como tales, o en forma de sales, en composiciones farmacéuticas para administración oral, parenteral, tópica, aerosol o administración transdérmica, posiblemente en asociación con otros ingredientes activos. Las dosis unitarias en los humanos puede variar dentro de una amplia variedad, típicamente de 0.1 μ g a 1 g por dosis, y preferentemente entre 0.1 mg y 100 mg, las que puede determinar fácilmente una persona con experiencia en la materia de acuerdo con el trastorno a tratar, su severidad, y el peso, sexo y edad del paciente.

50 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

EJEMPLO 1

55 Preparación de PICM1, un compuesto con la Fórmula I en donde: L1 es Ace, X₁ y X₃ son Arg, X₂ es Glu, y X₄ es Phe-NH₂. La fórmula % de PICM1 es por lo tanto Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH₂.

Para la síntesis se usó un sintetizador de péptidos automático que comienza con 2.5 g de resina Rink-amida (0.2 meq/g) igual a 0.5 mmol de grupos amina. El grupo Fmoc se hidroliza en dos fases sucesivas con 30% piperidina en DMF por 3

min. y 7 min. Los siguientes compuestos reaccionan después, en el orden enumerado: Fmoc-Phe-OH (0.581 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0.638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g) y ácido acético (0.090 g).

5 La duración de las acilaciones es 1h; la resina se lava entonces y la reacción se prueba con el ensayo de ninhidrina de Kaiser. Si la respuesta es negativa, el grupo Fmoc se hidroliza como se describió anteriormente antes de que se acople el próximo aminoácido. Todos los aminoácidos se acoplaron mediante la disolución de 1.5 mmol de aminoácido en 4 ml de DMF, se añaden a la resina desprotegida con una mezcla de activadores que consiste en una solución de 0.780 g de PyBop en 2 ml de DMF, 0.230 g de HOBT en 2 ml de DMF, y 250 ml de DIEA. Para el desprendimiento del péptido de la resina y la desprotección concomitante de las cadenas laterales, la resina seca se coloca en un reactor se añaden 20 ml de una solución de TFA, tioanisol, mercaptoetanol y anisol, en la relación de 9 : 0.5 : 0.3 : 0.2 en peso. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación por 2h. El filtrado se reduce hasta un pequeño volumen y el péptido se extrae por precipitación con éter. El precipitado se disuelve con agua y se liofiliza. Al final, el péptido se purifica por cromatografía de fase reversa y se caracteriza por la HPLC analítica, usando una columna Vydac C18 0.46 x 25 cm eluida con un gradiente lineal en acetonitrilo que contiene 0.1% (v/v) de ácido trifluoacético (fase B) contra 0.1% (v/v) ácido trifluoacético acuoso (fase A), de 5 a 70% en B en 35 min a un régimen de flujo de 1ml/min, con detección UV a 210 nm. Tiempo de retención (Rt) = 11.8 min.; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)⁺ = 650.

EJEMPLO 2

20 Preparación de PICM2, un compuesto con la Fórmula I en donde L1 es pGlu, X₁ y X3 son Arg, X₂ es Glu y X₄ es Tyr. La fórmula % de PICM2 es por lo tanto pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH.

25 Para la síntesis se usó un sintetizador de péptidos automático que comienza con 2.5 g de resina Fmoc-Tyr(tBu)-Novasyn-TGA (0.2 meq/g), igual a 0.5 mmol de grupos amina. El grupo Fmoc se hidroliza en dos fases sucesivas con 30% piperidina en DMF por 3 min y 7 min. Los siguientes aminoácidos reaccionan después en el orden enumerado: Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0.638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0.974 g) y Fmoc-pGlu-OH (0.638 g).

30 La duración de las acilaciones es 1 h ; la resina se lava después y la reacción se prueba con el ensayo de ninhidrina de Kaiser. Si la respuesta es negativa, el grupo Fmoc se hidroliza como se describió anteriormente antes de que el próximo aminoácido se acople. Todos los aminoácidos se acoplaron al disolver 1.5 mmol de aminoácido en 4 ml de DMF, se añaden a la resina desprotegida con una mezcla de activadores que consiste en una solución de 0.780 g de PyBop en 2 ml de DMF, 0.230 g de HOBT en 2 ml de DMF y 250 ml de DIEA. Para el desprendimiento del péptido de la resina y la desprotección concomitante de las cadenas laterales, la resina seca se coloca en un reactor al cual se añaden 20 ml de una solución de TFA, tioanisol, mercaptoetanol y anisol, en una relación de 9 : 0.5 : 0.3 : 0.2 en peso. La mezcla de reacción se mantiene bajo agitación por 2h. El filtrado se reduce hasta un pequeño volumen y el péptido se extrae por precipitación con éter. El precipitado se disuelve con agua y se liofiliza. Al final, el péptido se purifica por cromatografía de fase reversa y se caracteriza por HPLC analítica, usando una columna Vydac C18 0.46 x 25 cm eluida con un gradiente lineal en acetonitrilo que contiene 0.1% (v/v) de ácido trifluoacético (fase B) contra 0.1% (v/v) ácido trifluoacético acuoso (fase A), de 5 a 70% en B en 35 min a un régimen de flujo de 1ml/min, con detección UV a 210 nm. Tiempo de retención (Rt) = 12.8 min; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)⁺ = 589.

EJEMPLO 3

45 Datos de las secuencias y caracterización de los péptidos sintetizados por los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2.

La Tabla 1 muestra las secuencias y los datos de caracterización de una serie de péptidos sintetizados por los métodos descritos en el ejemplo 1, que consiste en PICM18, PICM22 a 27, PICM34 a 39, PICM61 a 67, y en el ejemplo 2, que consiste en PICM48 a 49, PICM61 a 67, adaptados de manera adecuada a las secuencias específicas de acuerdo con metodologías comunes de síntesis de péptidos.

50 Tabla 1 - Ejemplos de las secuencias peptídicas de acuerdo con la invención y su caracterización

Nombre	L1	X1	X2	X3	X4	TR(min)	MH+
PICM18	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	17.3	694
PICM22	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	14.5	688
PICM23	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Tyr-NH ₂	14.2	704

ES 2 406 090 T3

Nombre	L1	X1	X2	X3	X4	TR(min)	MH+
PICM24	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Trp-NH ₂	16.0	727
PICM25	pGlu	Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	15.4	674
PICM26	pGlu	Arg	Aib	Arg	Tyr-NH ₂	15.2	690
PICM27	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-NH ₂	16.6	713
PICM34	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	17.6	714
PICM35	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Tyr-NH ₂	17.4	730
PICM36	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Trp-NH ₂	18.4	753
PICM37	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Phe-NH ₂	16.2	700
PICM38	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Tyr-NH ₂	16.0	716
PICM39	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-NH ₂	17.1	739
PICM48	pGlu	Arg	Aib	Arg(Me)	Tyr-OH	14.6	705
PICM49	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-OH	13.5	714
PICM52	pGlu	Arg	Ac5c	Arg(Me)	Trp-OH	21.1	754
PICM53	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-OH	20.3	740
PICM61	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	20.6	703
PICM62	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	21.5	717
PICM63	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH ₂	20.5	703
PICM64	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	α (Me)Phe-NH ₂	15.3	703
PICM65	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	Arg	α (Me)Phe-NH ₂	16.2	717
PICM66	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	α (Me)Phe-NH ₂	17.1	731
PICM67	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me)Arg	α (Me)Phe-NH ₂	17.8	717

LISTADO DE SECUENCIA

5

<110> de rosa, mario pavone, vincenzo carriero, maria vincenza

<120> Péptidos que tienen actividad farmacológica

<130> 2302EURDIV1

10

<160> 65

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 5

15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

20

<220>

<221> MOD_RES

ES 2 406 090 T3

<222> (5)..(5)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 1

Glu Arg Glu Arg Phe
1 5

<210> 2
<211> 4
10 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
15 <223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
20 <223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 2

Arg Glu Arg Tyr
1

30 <210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
40 <222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
45 <222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN

<400> 3

50 Arg Glu Arg Trp
1

<210> 4
<211> 4
55 <212> PRT
<213> Artificial

ES 2 406 090 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223>ACETILACIÓN

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> X es N(Me) Arg

15 <220>
<221> MOD RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 4

Arg Glu Xaa Phe
1

25 <210> 5
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223>ACETILACIÓN

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> X es N(Me) Arg

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDACIÓN

<400> 5

Arg Glu Xaa Tyr
1

50 <210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 5

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X es N(Me) Arg
 10

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 15

<400> 6

 Arg Glu Xaa Trp
 1

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> Péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu
 30

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X es N(Me) Arg
 35

<220>
 <221> misc feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 45

<400> 7

 Xaa Arg Glu Xaa Phe
 1 5

<210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> X es pGlu

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X es N(Me) Arg

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 8

Xaa	Arg	Glu	Xaa	Tyr
1			5	

30 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> X es pGlu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X es N(Me) Arg

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 9

ES 2 406 090 T3

Xaa Arg Glu Xaa Trp
1 5

5 <210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
15 <223> X es pGlu

<220>
<221> misc_feature
<222> (4) .. (4)
20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
25 <223> AMIDACIÓN

<400> 10

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

30 <210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X es pGlu

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDACIÓN

50 <400> 11

Xaa Arg Glu Arg Tyr
1 5

<210> 12
<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> X es pGlu
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 15
 <400> 12

 Xaa Arg Glu Arg Trp
 1 5

 20 <210> 13
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

 25 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (4) .. (4)
 <223> Aib

 <400> 13

 Arg Xaa Arg Phe
 45 1

 <210> 14
 <211> 4
 <212> PRT
 50 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 55

<222> (1) .. (1)
 <223>ACETILACIÓN

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 15 <400> 14

 Arg Xaa Arg Tyr
 1

 <210> 15
 <211> 4
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223>ACETILACIÓN
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 40
 <400> 15

 Arg Xaa Arg Trp
 1

 45 <210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD RES
 55 <222> (1) .. (1)
 <223>ACETILACIÓN

ES 2 406 090 T3

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> Aib

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Aib

15 <220>
<221> MOD RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDACIÓN

<400> 16

Xaa Arg Xaa Arg Phe
1 5

20 <210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> Aib

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> X es N(Me) Arg

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDACIÓN

<400> 17

50 Arg Xaa Arg Phe
1

55 <210> 18
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

10 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X es N(Me) Arg

20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 18
 Arg Xaa Xaa Tyr
 1

30 <210> 19
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

50 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X es N(Me) Arg

55 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 19

Arg Xaa Xaa Trp
1

- 5 <210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Péptido sintético
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> X es pGlu
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Aib
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> X es N(Me) Arg
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDACIÓN
- <400> 20

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

- 35 <210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
- 40 <220>
<223> Péptido sintético
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> X es pGlu
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Aib
- 55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> X es N(Me) Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 21

 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
 1 5
 10
 <210> 22
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> X es pGlu

 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib

 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> X es N(Me)Aeg

 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 22
 40
 Xaa Arg Xaa Xaa Trp
 1 5

 <210> 23
 <211> 5
 45 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 55
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)
 <223> Aib

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 23
 10

 Xaa Arg Xaa Arg Phe
 1 5

 <210> 24
 <211> 5
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 20

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 25

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib
 30

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 35

 <400> 24

 Xaa Arg Xaa Arg Tyr
 1 5

 <210> 25
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40

 <220>
 <223> Péptido sintético
 45

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 50

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <400> 25

 Xaa Arg Xaa Arg Trp
 1 5
 10
 <210> 26
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Ac5c
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 30
 <400> 26
 35

 Arg Xaa Arg Phe
 1

 <210> 27
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Ac5c
 55
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 27
 5 Arg Xaa Arg Tyr
 1

 <210> 28
 <211> 4
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Ac5c
 25
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 30
 <400> 28

 Arg Xaa Arg Trp
 1

 <210> 29
 <211> 4
 35 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 40 <223> ACETILACIÓN
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Ac5c
 50
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 55 <223> N(Me)Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 29

 Arg Xaa Xaa Phe
 1

 10 <210> 30
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (2) .. (2)
 <223> Ac5c

 <220>
 <221> MOD RES
 30 <222> (3)..(3)
 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 30

 Arg Xaa Xaa Tyr
 40 1

 <210> 31
 <211> 4
 <212> PRT
 45 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

 55 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 406 090 T3

<222> (2) .. (2)
<223> Ac5c

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> N(Me)Arg

10 <220>
<221> MOD RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 31

Arg Xaa Xaa Trp
1

20 <210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> pGlu

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ac5c

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> N(Me)Arg

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDACIÓN

<400> 32

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

50 <210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Ac5c
 10

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> N(Me)Arg
 15

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 20

<400> 33

 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
 1 5

<210> 34
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25

<220>
 <223> Péptido sintético
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Ac5c
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) ..(4)
 <223> N(Me)Arg
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 50

<400> 34

 Xaa Arg Xaa Xaa Trp
 1 5

55

<210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 15
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ac5c
 20
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (5)..(5)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <400> 35
 Xaa Arg Xaa Arg Phe
 1 5
 30
 <210> 36
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Ac5c
 45
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 50
 <400> 36
 Xaa Arg Xaa Arg Tyr
 1 5
 55
 <210> 37
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 10 <223> pGlu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 15 <223> Ac5c

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 20 <223> AMIDACIÓN

 <400> 37

 Xaa Arg Xaa Arg Trp
 1 5

 25
 <210> 38
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 35
 <400> 38
 40

 Arg Glu Arg Phe
 1

 <210> 39
 <211> 4
 45 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN
 55
 <400> 39

Arg Glu Arg Tyr
1

5 <210> 40
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
15 <223>ACETILACIÓN

<400> 40

Arg Glu Arg Trp
1

20 <210> 41
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial
25 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223>ACETILACIÓN

<220>
35 <221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> N(Me)Arg

<400> 41

Arg Glu Xaa Tyr
1

45 <210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
50 <223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
55 <223> pGlu

ES 2 406 090 T3

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Arg(Me)
<400> 42

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

10 <210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> pGlu
<400> 43

Xaa Arg Glu Arg Trp
1 5

25 <210> 44
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MOD RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> Aib

45 <220>
<221> MOD RES
<222> (3) .. (3)
<223> Arg(Me)

50 <400> 44

Arg Xaa Xaa Phe
1

55 <210> 45
<211> 4

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223>ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 15 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 20 <223> Arg(Me)

 <400> 45

 Arg Xaa Xaa Phe
 1
 25
 <210> 46
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu
 35

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib
 40

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> Arg(Me)
 45

 <400> 46
 50

 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
 1 5

 <210> 47
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> pGlu

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib

15 <400> 47

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

20 <210> 48
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

<400> 48

Arg Xaa Arg Phe
1

40 <210> 49
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

55 <220>
 <221> MOD RES

<222> (2)..(2)
 <223> Ac5c

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Arg(Me)

 <400> 49
 10

 Arg Xaa Xaa Tyr
 1

 <210> 50
 <211> 5
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 20

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> pGlu
 25

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Ac5c
 30

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> Arg(Me)
 35

 <400> 50

 Xaa Arg Xaa Xaa Trp
 1 5

 <210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40

 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 45 <223> pGlu
 50

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Ac5c
 55

 <400> 51

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

5 <210> 52
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> N(Me)Arg

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 52

Xaa Xaa Arg Phe
1

35 <210> 53
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

50 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> N(Me)Arg

55 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 5 <223> N(Me)Arg

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (4) .. (4)
 10 <223> AMIDACIÓN

<400> 53

Xaa Xaa Xaa Phe
 1

15 <210> 54
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 25 <223> ACETILACIÓN

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 30 <223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 35 <223> N(Me)Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 40 <223> AMIDACIÓN

<400> 54

45 Arg Xaa Xaa Phe
 1

<210> 55
 <211> 4
 50 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD RES

<222> (1) .. (1)
 <223>ACETILACIÓN

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> alfa(Me)Phe

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 20 <400> 55

 Arg Xaa Arg Xaa
 1

 25 <210> 56
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223>ACETILACIÓN

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> N(Me)Arg

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

 50 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> N(Me)Arg

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> alfa.(Me)Phe

<222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 56
 5 Xaa Xaa Arg Xaa
 1

 <210> 57
 <211> 4
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 20 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 25 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 30 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 35 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 40 <223> alfa(Me)Phe

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 45 <223> AMIDACIÓN

 <400> 57

 Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

 <210> 58
 <211> 4
 50 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 55

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> Aib

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> N(Me)Arg

20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> alfa(Me)Phe

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 58

Arg Xaa Xaa Xaa
 1

30 <210> 59
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> Aib

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> N(Me)Arg

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN
 5
 <400> 59

 Xaa Xaa Xaa Arg Phe
 1 5

 10 <210> 60
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

 <220>
 <221> MOD RES
 25 <222> (1) .. (1)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (2) .. (2)
 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (4)..(4)
 <223> N(Me)Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 60

 Xaa Xaa Xaa Xaa Phe
 1 5

 50

 <210> 61
 <211> 5
 <212> PRT
 55 <213> Artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILACIÓN

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> Aib

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> N(Me)Arg

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN

30 <400> 61

Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Phe
1				5

35 <210> 62
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) ..(1)
 <223> Aib

55 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)
 <223> alfa(Me)Phe

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDACIÓN

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 15 <400> 62

 Xaa Arg Xaa Arg Xaa
 1 5

 <210> 63
 <211> 5
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>ACETILACIÓN
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> Aib
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> N(Me)Arg
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> Aib
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> alfa(Me)Phe
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> AMIDACIÓN
 55
 <400> 63

ES 2 406 090 T3

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa
1 5

- 5 <210> 64
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Péptido sintético
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> ACETILACIÓN
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> Aib
- 25 <220>
<221> MOD RES
<222> (2) .. (2)
<223> N(Me)Arg
- 30 <220>
<221> MOD RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> N(Me)Arg
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> alfa(Me)Phe
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDACIÓN
- <400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- 50 <210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
- 55

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MOD RES
<222> (1) .. (1)
<223> ACETILACIÓN

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> Aib

15 <220>
<221> MOD RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> N(Me)Arg

25 <220>
<221> MOD RES
<222> (5)..(5)
<223> alfa(Me)Phe

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 65

Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa
1				5

40

REIVINDICACIONES

1. Péptidos en forma salificada o no salificada, con la fórmula general L1-X1-X2-X3-X4, en donde:

- 5 L1 es Glu, Gln, opcionalmente N-acilada o N-alquilada y/o C α alquilada, Pro, hidroxi-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilada y/o C α -alquilada, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c o Ac6c, opcionalmente N-acilada o N alquilada;
- 10 X1 y X3, que son iguales o diferentes, opcionalmente N-alquilados y/o C α alquilados, se seleccionan de Arg, Orn y Lys, opcionalmente guanidinilado, y fenilalanina sustituida en las posiciones meta o para con un grupo amina o guanidina;
- X2 se escoge de Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c y Ac6c, opcionalmente N-alquilado;
- X4 se escoge de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg y Phg, opcionalmente amidado y/o C α -alquilado.
- 15 2. Péptidos como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los residuos de acilación y alquilación contienen 1 a 9 átomos de carbono, el residuo C-terminal de amidación contiene 0 a 14 átomos de carbono, y el residuo de C α -alquilación contiene 1 a 9 átomos de carbono.
- 20 3. Péptidos como se reivindica en la reivindicación 1, en donde los residuos de acilación y alquilación contienen 1 o 2 átomos de carbono, y el residuo C terminal de amidación contiene 0 a 5 átomos de carbono.
- 25 4. Péptidos como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3 con la secuencia: Ace-Aib-Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-OH; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-OH; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-OH; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Trp-OH; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂.
- 30 5. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los péptidos reivindicados en las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con excipientes o vehículos adecuados.
- 35 6. Uso de un péptido como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de la invasión local y metastásica de tumores malignos.
- 40 7. Uso de un péptido como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de vasculopatías de la retina, retinopatías, degeneración macular y edema, y sarcoma de Kaposi.
- 45 8. Uso de un péptido como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, psoriasis, y trastornos granulomatosos crónicos.
9. Uso de un péptido como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de infección por el virus del herpes.