



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 902**

51 Int. Cl.:
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 14/46 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98958573 .2**
86 Fecha de presentación : **13.11.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1032587**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2000**

54 Título: **Compuestos novedosos agonistas de exendina.**

30 Prioridad: **14.11.1997 US 66029 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **AMYLIN PHARMACEUTICALS, Inc.**
9360 Towne Centre Drive
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es: **Beeley, Nigel, Robert, Arnold y**
Prickett, Kathryn, S.

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 297 902 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

Compuestos novedosos agonistas de exendina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad como agonistas de exendina.

Antecedentes

10 La siguiente descripción incluye información que puede ser útil para entender la presente invención.

Exendina

15 Las exendinas son péptidos que se encuentran en el veneno del monstruo de Gila, un lagarto endógeno de Arizona y el norte de México. La exendina-3 [SEQ. ID. NO. 1] esta presente en el veneno de *Heloderma horridum*, y la exendina-4 [SEQ. ID. NO. 2] está presente en el veneno de *Heloderma suspectum* (Eng, J., *et al.*, J. Biol. Chem., 265: 20259-62, 1990; Eng., J., *et al.*, J. Biol. Chem., 267: 7402-05, 1992). La secuencia de aminoácidos de exendina-3 se muestra en la figura 1. La secuencia de aminoácidos de exendina-4 se muestra en la figura 2. Las exendinas tienen cierta similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos similares al glucagón, siendo la mayor homología, un 53%, con GLP-1 [7-36]NH₂ [SEQ. ID. NO. 3] (Goke, *et al.*, J. Biol. Chem., 268: 19650-55, 1993). GLP-1 [7-36] NH₂, también conocido como proglucagón [78-107] o simplemente "GLP-1" tal como se usa con más frecuencia en el presente documento, tiene un efecto insulínico, que estimula la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas; GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón por parte de las células α pancreáticas (Ørsov, *et al.*, Diabetes, 42: 658-61, 1993; D'Alessio, *et al.*, J. Clin. Invest., 97: 133-38, 1996). La secuencia de aminoácidos de GLP-1 se muestra en la figura 3. Se notifica que GLP-1 inhibe el vaciado gástrico (Willms 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 ácido gástrico. Schjoldager BT, *et al.*, Dig Dis Sci 34 (5): DJ, *et al.*, J Endocrinol 126 (1): 169-73, 1990; Wettergren A, *et al.*, Dig Dis Sci 38 (4): 665-73, 1993). GLP-1 [7-37], que tiene un residuo adicional de glicina en su extremo carboxilo terminal, también estimula la secreción de insulina en seres humanos (Ørsov, *et al.*, Diabetes, 42: 658-61, 1993). Se ha clonado un receptor transmembrana con actividad adenilato-ciclasa acoplado a proteínas G que se cree que es el responsable del efecto insulínico de GLP-1, a partir de un línea de células β (Thorens, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8641-45, 1992), denominado a continuación en el presente documento "receptor GLP-1 clonado". La exendina-4 actúa, según se informa, en los receptores GLP-1 sobre las células β TC1 que segregan insulina, en células acinosas dispersas del páncreas de cobayas, y en células parietales del estómago; también se notifica que el péptido estimula la liberación de somatostatina e inhibe la liberación de 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 encontró, según se informa, que la exendina-3 y la exendina-4 estimulan la producción de AMPc en, y la liberación de amilasa a partir de, las células acinosas pancreáticas (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). Basándose en sus actividades insulínicas, se ha propuesto el uso de exendina-3 y exendina-4 para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de hiperglucemia (Eng, patentes estadounidense número 5.424.286).

45 Los agentes que sirven para retrasar el vaciado gástrico han encontrado un sitio en la medicina como ayudas de diagnóstico en los reconocimientos radiológicos gastrointestinales. Por ejemplo, el glucagón es una hormona polipeptídica que se produce por las células α de los islotes pancreáticos de Langerhans. Es un agente hiperglucémico que moviliza glucosa activando la glucogenólisis hepática. Puede estimular en un menor grado la secreción de insulina pancreática. El glucagón se usa en el tratamiento de hipoglucemia inducida por insulina, por ejemplo, cuando no es posible la administración de glucosa por vía intravenosa. Sin embargo, dado el glucagón reduce la motilidad del tubo digestivo, también se usa como ayuda de diagnóstico en los reconocimientos radiológicos gastrointestinales. También se ha usado glucagón en varios estudios para tratar diversas enfermedades gastrointestinales dolorosas asociadas con espasmos. Daniel, *et al.* (Br. Med. J., 3: 720, 1974) informaron de alivio sintomático más rápido de la diverticulitis aguda en pacientes tratados con glucagón en comparación con aquellos que se habían tratado con analgésicos o anti-espasmódicos. Una revisión de Glauser, *et al.* (J. Am. Coll. Emergency Physns, 8: 228, 1979) describió el alivio de la obstrucción esofágica debida a alimentos tras el tratamiento con glucagón. En otro estudio, el glucagón alivió significativamente el dolor y la sensibilidad a la presión en 21 pacientes con enfermedad de las vías biliares en comparación con 22 pacientes tratados con placebo (M. J. Stower, *et al.*, Br. J. Surg., 69: 591-2, 1982).

60 En la solicitud internacional número WO95/07098, publicada el 16 de marzo de 1995 se describen métodos para regular la motilidad gastrointestinal usando agonistas de amilina.

En el documento U.S. 6.858.576, presentado en 8 de agosto de 1997, con título "Methods for Regulating Gastrointestinal Motility" se describen métodos para regular la motilidad gastrointestinal usando agonistas de exendina.

65 En el documento U.S. 6.956.026 presentado el 7 de enero de 1998, con título "Use of Exendin and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake" se describen métodos para reducir la ingesta de alimentos usando agonistas de exendina.

ES 2 297 902 T3

En la solicitud PTC WO99/07404, presentada el 6 de agosto de 1998, con título "Novel Exendin Agonist Compounds" se describen compuestos agonistas de exendina novedosos. Otros agonistas de exendina novedosos se describen en la solicitud número WO99/25727, presentada el 13 de noviembre de 1998, con título "Novel Exendin Agonist Compounds".

5

Sumario de la invención

Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto peptídico de fórmula (I) [SEQ. ID. NO. 4] en el que dicho compuesto peptídico muestra actividad agonista de exendina:

10

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

15

Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈ -Z₁;

en el que

20

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

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

25

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

Xaa₅ es Ala o Thr;

30

Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

35

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

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

Xaa₁₁ es Ala o Ser;

40

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

45

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

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

Xaa₁₆ es Ala o Glu;

50

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

Xaa₂₀ es Ala o Arg;

55

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

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

60

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

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

65

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

Xaa₂₇ es Ala o Lys;

ES 2 297 902 T3

Xaa₂₈ es Ala o Asn; y

Z₁ es Gly Gly-Z₂,

5 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

10 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

15 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂,

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

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

en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

25 siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y en el que Xaa₁, Xaa₃ o Xaa₉ es Ala.

30 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto respectivo para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus o el tratamiento de un estado hiperglucémico en un mamífero.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto peptídico de fórmula (II) [SEQ. ID. NO. 94] en el que dicho compuesto peptídico muestra actividad agonista de exendina:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅, Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

40 Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ X₁-Z₁;

en el que

45 Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu o 4-imidazopropionilo;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

50 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

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

Xaa₅ es Ala o Thr;

55 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

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

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

Xaa₁₁ es Ala o Ser;

65 Xaa₁₂ es Ala o Lys;

ES 2 297 902 T3

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

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

5 Xaa₁₅ es Ala o Glu;

Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

10 Xaa₁₉ es Ala o Val;

Xaa₂₀ es Ala o Arg;

15 Xaa₂₁ es Ala, Leu o Lys-NH^ε-R en el que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀;

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

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

20 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

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

25 Xaa₂₆ es Ala o Leu;

X₁ es Lys Asn, Asn Lys, Lys-NH^ε-R Asn, Asn Lys-NH^ε-R, Lys-NH^ε-R Ala, Ala Lys-NH^ε-R en los que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀; y

Z₁ es Gly Gly-Z₂,

30 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

35 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

40 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 o

45 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;

50 en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala.

55 Además, las siguientes abreviaturas significan lo siguiente:

“Norval” se refiere a norvalina

60 “Norleu” se refiere a norleucina.

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 representa el efecto sobre la disminución de glucemia de diversas concentraciones del compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5].

La figura 2 representa una comparación de efectos sobre el vaciado gástrico de diversas concentraciones del compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5].

ES 2 297 902 T3

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) [SEQ. ID. NO. 4]:

5 en los que dichos compuestos peptídicos muestran actividad agonista de exendina:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

10 Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈ -Z₁;

15 en los que

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

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

20 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

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

Xaa₅ es Ala o Thr;

25 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

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

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

35 Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

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

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

Xaa₁₆ es Ala o Glu;

45 Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

50 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala, Leu;

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

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

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

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

60 Xaa₂₆ es Ala o Leu;

Xaa₂₇ es Ala o Lys;

65 Xaa₂₈ es Ala o Asn; y

ES 2 297 902 T3

Z₁ es Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

5 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

10 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,

15 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o

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

20 en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₉ se seleccionan independientemente de Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquiltioprolina y N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y en los que Xaa₁, Xaa₃ o Xaa₉ es Ala.

Dentro de los compuestos definidos mediante la fórmula:

30 Xaa₂ puede ser Gly,

Xaa₄ puede ser Ala,

Xaa₁₄ puede ser Leu, pentilglicina o Met,

35 Xaa₂₅ puede ser Trp o Phe,

Xaa₆ puede ser Ala, Phe o naftilalanina,

Xaa₂₂ puede ser Phe o naftilalanina,

40 Xaa₂₃ puede ser Ile o Val,

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₉ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina,

45 Xaa₃₉ puede ser Ser,

Z_{2c} puede ser -NH₂.

50 Otras realizaciones de la presente invención se representan por los compuestos que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ. ID. NOS. 72, 73, 75-78, 80-83, 86, 88-90 y 92-93.

Los compuestos pueden estar presentes además como una composición que comprende un compuesto tal como se definió anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 10 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus. La composición puede comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de una insulina.

60 Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de uno de los compuestos anteriores para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un estado hiperglucémico en un mamífero.

En una realización alternativa, la presente invención se refiere a un compuesto peptídico de fórmula (II) [SEQ. ID. NO. 94] en el que dicho compuesto peptídico muestra actividad agonista de exendina:

65 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

ES 2 297 902 T3

Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ X₁-Z₁;

5 en el que

Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu o 4-imidazopropionilo;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

10 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

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

Xaa₅ es Ala o Thr;

15 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

20 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, 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;

Xaa₁₈ es Ala o Val;

40 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala, Leu o Lys-NH^ε-R en el que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀;

45 Xaa₂₂ es 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 X₁ es Lys Asn, Asn Lys, Lys-NH^ε-R Asn, Asn Lys-NH^ε-R, Lys-NH^ε-R Ala, Ala Lys-NH^ε-R en los que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀; y

Z₁ es Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

60 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

65 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

ES 2 297 902 T3

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

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

5 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o

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

10 en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

15 siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y en el que Xaa₁, Xaa₃ o Xaa₉ es Ala.

Dentro de los compuestos definidos mediante la fórmula:

20 Xaa₂ puede ser Gly,

Xaa₄ puede ser Ala,

Xaa₁₄ puede ser Leu, pentilglicina o Met,

25 Xaa₂₅ puede ser Trp o Phe,

Xaa₆ puede ser Ala, Phe o naftilalanina,

Xaa₂₂ puede ser Phe o naftilalanina,

30 Xaa₂₃ puede ser Ile o Val,

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₉ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina,

35 Xaa₃₉ puede ser Ser,

Z₂ puede ser -NH₂.

40 En otra realización, la invención se refiere a uno de estos compuestos, en los que X₁ puede ser Lys Asn, Lys-NH^e-R Asn, o Lys-NH^e-R Ala, R puede ser Lys, Arg, alcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀.

Otros compuestos englobados por las reivindicaciones se caracterizan por la fórmula anterior, en la que Xaa₂₁ es Lys-NH^e-R, en el que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀.

45 Por ejemplo, los compuestos pueden tener una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ. ID. NOS. 105, 106, 103 y 110.

Los compuestos pueden estar presentes además como una composición que comprende uno de los compuestos anteriores en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos mencionados anteriormente forman sales con diversos ácidos y bases inorgánicos y orgánicos. Tales sales incluyen sales preparadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido canforsulfónico. Las sales preparadas con bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de potasio y de sodio, y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de magnesio y de calcio. Se prefieren sales de acetato, clorhidrato y trifluoroacetato. Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como el agua que después se elimina a vacío o mediante liofilización o mediante el intercambio de los iones de una sal existente por otro ion sobre una resina de intercambio iónico adecuada.

Utilidad

65 Los compuestos descritos anteriormente son útiles en vista de sus propiedades farmacológicas. En particular, los compuestos de la invención son agonistas de exendina, y tienen actividad como agentes para regular la motilidad gástrica y para ralentizar el vaciado gástrico, tal como resulta evidente por la capacidad para reducir los niveles de glucosa posprandial en mamíferos.

ES 2 297 902 T3

Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos científicos *in vitro* e *in vivo* para la investigación de exendinas y agonistas de exendina por ejemplo en métodos tales como los descritos en los ejemplos A-E más adelante.

5 Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando técnicas de síntesis de péptidos en fase sólida convencionales y preferiblemente un sintetizador de péptidos automatizado o semiautomatizado. Normalmente, usando tales técnicas, un aminoácido protegido con α -N-carbamoilo y un aminoácido unido a la cadena peptídica en crecimiento en una resina están acoplados a temperatura ambiente en un disolvente tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector de α -N-carbamoilo se elimina de la resina-péptido resultante usando un reactivo tal como ácido trifluoroacético o piperidina, y se repite la reacción de acoplamiento con el siguiente aminoácido N-protégido deseado que va a añadirse a la cadena peptídica. Los grupos protectores de N adecuados se conocen bien en la técnica, prefiriéndose t-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) en el presente documento.

Los disolventes, los derivados de aminoácidos y la resina de 4-metilbenzhdрил-amina utilizados en el sintetizador de péptidos pueden adquirirse de Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Los siguientes aminoácidos protegidos en las cadenas laterales pueden adquirirse de 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). Boc-His (BOM) puede adquirirse de Applied Biosystems, Inc. o Bachem Inc. (Torrance, CA). Anisol, sulfuro de dimetilo, fenol, etanoditiol y tioanisol pueden obtenerse de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals (Allentown, PA) suministra HF. Etil éter, ácido acético y metanol pueden adquirirse de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

La síntesis de péptidos en fase sólida puede llevarse a cabo con un sintetizador de péptidos automático (modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) usando el sistema NMP/HOBt (opción 1) y la química de tBoc o Fmoc (véase, el manual de usuario de Applied Biosystems para el sintetizador peptídico ABI 430A, versión 1.3B, 1 de julio de 1988, sección 6, pág. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) con ocupación de extremos. Las resinas peptídicas protegidas con Boc pueden escindirse con HF (de -5°C a 0°C, 1 hora). El péptido puede extraerse de la resina alternando agua y ácido acético, y los filtrados liofilizados. Las resinas peptídicas protegidas con Fmoc pueden escindirse según los métodos convencionales (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc., 1990, pág. 6-12). Los péptidos también pueden unirse usando un sintetizador de Advanced Chem Tech Synthesizer (modelo MPS 350, Louisville, Kentucky).

Los péptidos pueden purificarse mediante RP-HPLC (preparativa y analítica) usando un sistema Waters Delta Prep 3000. Puede usarse una columna preparativa C4, C8 o C18 (10 μ , 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) para aislar péptidos, y puede determinarse la pureza usando una columna analítica C4, C8 o C18 (5 μ , 0,46 x 25 cm; Vydac). Pueden suministrarse disolventes (A= 0,1% de TFA/agua y B= 0,1% de TFA/CH₃CN) a la columna analítica a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. y a la columna preparativa a 15 ml/min. El análisis de aminoácidos puede realizarse en el sistema Waters Pico Tag y procesarse usando el programa Maxima. Los péptidos pueden hidrolizarse mediante hidrólisis ácida en fase vapor (115°C, 20-24 h). Los hidrolizados pueden derivatizarse y analizarse mediante métodos convencionales (Cohen, *et al.*, The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, pág. 11-52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). Puede llevarse a cabo el análisis de bombardeo con átomos rápidos mediante M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). Puede realizarse la calibración de masa usando yoduro de cesio o yoduro de cesio/glicerol. Puede llevarse a cabo el análisis de ionización por desorción por plasma usando un tiempo de detección de vuelo en un espectrómetro de masas Applied Biosystems Bio-Ion 20. Puede llevarse a cabo la espectroscopia de masas por electropray y en una máquina VG-Trio.

Los compuestos peptídicos útiles en la invención también pueden prepararse usando técnicas de ADN recombinante, usando métodos ahora conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor (1989). Los compuestos no peptídicos útiles en la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Formulación y administración

Los compuestos de la invención son útiles en vista de sus efectos similares a los de la exendina, y pueden proporcionarse convenientemente en la forma de formulaciones adecuadas para la administración parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular y subcutánea) o nasal, bucal u oral. En algunos casos, será conveniente proporcionar un agonista de exendina y otro agente anti-vaciado gástrico, tal como el glucagón, una amilina o un agonista de amilina, en una única composición o disolución para la administración conjunta. En otros casos, puede ser más ventajoso administrar otro agente anti-vaciado por separado de dicho agonista de exendina. Aun en otros casos, puede ser beneficioso proporcionar un agonista de exendina o bien formulado conjuntamente o bien por separado con otros agentes hipoglucémicos tales como la insulina. Un formato de administración adecuado puede determinarse de la mejor manera posible por un profesional sanitario para cada paciente individualmente. Los vehículos farmacéuticamente acepta-

bles adecuados y su formulación se describen en tratados de formulación convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Véase también Wang, Y. J. y Hanson, M. A. "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers" Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report nº 10, sup. 42:2S (1988).

5

Los compuestos útiles en la invención pueden proporcionarse como composiciones parenterales para inyección o infusión. Por ejemplo, pueden suspenderse en un aceite inerte, de manera adecuada un aceite vegetal tal como aceite de sésamo, de cacahuete, de oliva, u otro vehículo aceptable. Preferiblemente, se suspenden en un vehículo acuoso, por ejemplo, en una disolución tampón isotónica a un pH de aproximadamente 5,6 a 7,4. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden someterse a filtración para hacerlas estériles. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tal como se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes tamponantes de pH. Tampones útiles incluyen por ejemplo, tampones de acetato de sodio/ácido acético. Puede usarse una forma de preparación de liberación lenta de almacenamiento o "depósito", de modo que se administren cantidades terapéuticamente eficaces de la preparación en la circulación sanguínea durante muchas horas o días tras la inyección transdérmica u otra forma de administración.

15

Puede lograrse la isotonicidad deseada usando cloruro de sodio u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como dextrosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol, polioles (tales como manitol y sorbitol), u otros solutos inorgánicos u orgánicos. Particularmente se prefiere cloruro de sodio para tampones que contiene iones sodio.

20

Los compuestos reivindicados también pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de adición de ácido) y/o complejos de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas a la concentración con la que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico mediante la modificación de las características fisicoquímicas de la composición sin evitar que la composición ejerza su efecto fisiológico. Ejemplos de modificaciones útiles en las propiedades físicas incluyen disminuir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones superiores del fármaco.

25

30

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como las que contienen sulfato, clorhidrato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico y ácido quínico. Tales sales pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base o ácido libres del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiados en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como el agua entonces se elimina a vacío o mediante liofilización o mediante intercambio de los iones de una sal existente por otro ion en una resina de intercambio iónico adecuada.

35

40

También pueden usarse vehículos o excipientes para facilitar la administración del compuesto. Ejemplos de vehículos y excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares tales como lactosa, glucosa, o sacarosa, o tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles. Las composiciones o composición farmacéutica pueden administrarse mediante vías diferentes incluyendo por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, y por vía intramuscular, por vía oral, por vía tópica o por vía transmucosa.

45

Si se desea, las disoluciones de las composiciones anteriores pueden espesarse con un agente espesante tal como metilcelulosa. Pueden prepararse en forma emulsionada, o bien agua en aceite o bien aceite en agua. Puede emplearse cualquiera de una amplia variedad de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, polvo de goma arábiga, un tensioactivo no iónico (tal como un Tween), o un tensioactivo iónico (tales como poliéter alcohol-sulfatos o sulfonatos alcalinos, por ejemplo Triton).

50

Las composiciones útiles en la invención se preparan mezclando los componentes siguiendo los procedimientos generalmente aceptados. Por ejemplo, los componentes seleccionados pueden mezclarse simplemente en una mezcladora u otro dispositivo convencional para producir una mezcla concentrada que puede ajustarse entonces hasta la concentración y viscosidad finales mediante la adición de agua o agente espesante y posiblemente un tampón para controlar el pH o un soluto adicional para controlar la tonicidad.

55

60

Para su uso por los médicos, los compuestos se proporcionarán en una forma farmacéutica unitaria que contiene una cantidad de un agonista de exendina, con o sin otro agente de anti-vaciado. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un agonista de exendina para su uso en el control del vaciado gástrico y en estados en los que se regula o se ralentiza de manera beneficiosa el vaciado gástrico son aquellas que disminuyen la glucemia posprandial, preferiblemente hasta no más de aproximadamente 8 ó 9 mM o de modo que la glucemia se reduzca tal como se desee. En individuos con intolerancia a la glucosa o diabéticos, la glucemia plasmática es superior a la de los individuos normales. En tales individuos, puede obtenerse una reducción beneficiosa o "suavizado" de la glucemia posprandial. Tal como se reconocerá por los expertos en el campo, una cantidad eficaz del agente terapéutico variará con muchos factores

65

ES 2 297 902 T3

incluyendo el estado físico del paciente, la glucemia o el nivel de inhibición del vaciado gástrico que va obtenerse, y otros factores.

5 Tales composiciones farmacéuticas son útiles para provocar hipomotilidad gástrica en un sujeto y pueden usarse también en otros trastornos en los que se reduce beneficiosamente la motilidad gástrica.

10 La dosis de anti-vaciado diaria eficaz de los compuestos estará normalmente en el intervalo de 0,001 ó 0,005 a aproximadamente 5 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 ó 0,05 a 2 mg/día y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 ó 0,1 a 1 mg/día, para un paciente de 70 kg. La dosis exacta que va a administrarse se determina por el médico que está tratando y depende de si el compuesto particular se encuentra dentro del intervalo indicado anteriormente, así como de la edad, peso y estado del individuo. La administración debe comenzar al primer signo de síntomas o poco después del diagnóstico de diabetes mellitus. La administración puede ser mediante inyección, preferiblemente por vía subcutánea o por vía intramuscular. La administración también puede ser mediante otras vías, por ejemplo, por vías oral, bucal o nasal, sin embargo las dosificaciones deben aumentarse aproximadamente de 5-10 veces, a lo largo de las dosis de inyección.

20 Generalmente, para tratar o prevenir la glucemia posprandial elevada indeseada o inapropiada pueden administrarse los compuestos de esta invención a los pacientes que necesitan tal tratamiento en intervalos de dosificación similares a los facilitados anteriormente, sin embargo, los compuestos se administran de manera más frecuente, por ejemplo, uno, dos o tres veces al día.

25 La formulación y el modo de administración óptimos de los compuestos de la presente solicitud a un paciente dependen de factores conocidos en la técnica tales como el trastorno o la enfermedad particulares, el efecto deseado y el tipo de paciente. Aunque los compuestos se usarán normalmente para tratar pacientes humanos, también pueden usarse para tratar enfermedades idénticas o similares en otros vertebrados tales como otros primates, animales de granja tales como cerdos, ganado y aves de corral y animales para deportes y mascotas tales como caballos, perros y gatos.

30 Para ayudar a comprender la presente invención se incluyen los siguientes ejemplos que describen los resultados de una serie de experimentos. Los experimentos relacionados con esta invención no deben considerarse, por supuesto, como limitantes específicamente de la invención y se considera que tales variaciones de la invención, conocidas ahora o desarrolladas más adelante, que estarían en el ámbito de un experto en la técnica, caen dentro del alcance de la invención tal como se describe en el presente documento y se reivindica a continuación en el presente documento.

35

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 68

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 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. NO. 72]

45 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 4033,5.

50

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 69

55

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 Pro-NH₂ [SEQ. ID. NO. 73]

60 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3984,4.

65

ES 2 297 902 T3

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 71

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 [SEQ. ID. NO. 75]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3861,3.

15

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 72

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 [SEQ. ID. NO. 76]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3746,1.

30

Ejemplo 5

35 *Preparación del compuesto 73*

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. NO. 77]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3742,1.

45

Ejemplo 6

50

Preparación del compuesto 74

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. NO. 78]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3693,1.

65

ES 2 297 902 T3

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 76

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-NH₂ [SEQ. ID. NO. 80]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3634,1.

15

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 77

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-NH₂ [SEQ. ID. NO. 81]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3526,9.

30

Ejemplo 9

35 *Preparación del compuesto 78*

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. NO. 82]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
45 liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3477,9.

Ejemplo 10

50

Preparación del compuesto 79

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly Pro-NH₂ [SEQ. ID. NO. 83]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3519,9.

65

ES 2 297 902 T3

Ejemplo 11

Preparación del compuesto 82

5 His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly tPro Ser Ser Gly Ala tPro tPro tPro-NH₂ [SEQ. ID. NO. 86]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se requieren
acoplamiento dobles en los residuos 37, 36 y 31. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el
disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de
disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del
péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 4121,1.

15

Ejemplo 12

Preparación del compuesto 84

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 NMeala Ser Ser Gly Ala NMeala Nmeala-NH₂ [SEQ. ID. NO. 88]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se requieren
acoplamiento dobles en los residuos 36 y 31. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el
disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de
disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del
péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3796,1.

30

Ejemplo 13

Preparación del compuesto 85

35 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly hPro Ser Ser Gly Ala hPro-NH₂ [SEQ. ID. NO. 89]

40 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se requiere
un acoplamiento doble en el residuo 31. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B
(TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en
disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto.
Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3871,1.

45

Ejemplo 14

50

Preparación del compuesto 86

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. NO. 90]

55

60 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 3750,2.

65

ES 2 297 902 T3

Ejemplo 15

Preparación del compuesto 88

5 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. NO. 92]

10 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 4120,6.

15

Ejemplo 16

Preparación del compuesto 89

20 Ala Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys
Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. NO. 93]

25 El péptido amidado identificado anteriormente se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil-
fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied
Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al compuesto 1. Se usan en
el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo
la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido
liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M):
calculado 4005,5.

30

Ejemplo 17

Preparación del péptido que tiene la SEQ. ID. NO. 103

35 El compuesto n° 98, 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-NH^ε-octanoil Asn-NH₂ [SEQ. ID. NO. 103], se une en una resina de 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-
Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos
con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al ejemplo
40 1. Se usa ácido Fmoc-Lys-NH^ε-octanoico para el acoplamiento en la posición 27. Se usan en el análisis el disolvente
A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica
(gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar
el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3334,6

45

Ejemplo 18

Preparación del péptido que tiene la SEC. ID. NO. 105

50 El compuesto n° 100, 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-NH^ε-octanoil Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. NO. 105], se une en una resina de 4-(2'-4'-dime-
toxifenil)-Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos
protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar
al ejemplo 1. Se usa ácido Fmoc-Lys-NH^ε-octanoico para el acoplamiento en la posición 27. Se usan en el análisis
55 el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-
HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado
para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado
3442,8

60

Ejemplo 19

Preparación del péptido que tiene la SEC. ID. NO. 106

65 El compuesto n° 101, 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-NH^ε-octanoil Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. NO. 106], se une en una resina de 4-(2'-4'-dime-
toxifenil)-Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos
protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar

ES 2 297 902 T3

al ejemplo 1. Se usa ácido Fmoc-Lys-NH^ε-octanoico para el acoplamiento en la posición 27. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3391,7

Ejemplo 20

Preparación del péptido que tiene la SEQ. ID. NO. 110

El compuesto n° 105, 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 Asn Lys-NH^ε-octanoil Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. NO. 110], se une en una resina de 4-(2'-4'-dime-toxifenil)-Fmoc-aminometil-fenoxiacetamida-norleucina-MBHA (Novabiochem, 0,55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se escinde de la resina, se desprotege y se purifica de manera similar al ejemplo 1. Se usa ácido Fmoc-Lys-NH^ε-octanoico para el acoplamiento en la posición 28. Se usan en el análisis el disolvente A (TFA al 0,1% en agua) y el disolvente B (TFA al 0,1% en ACN). Después se lleva a cabo la RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de disolvente B en disolvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del péptido producto. Espectrometría de masas por electrospray (M): calculado 3391,7

Ejemplos del A al E

Reactivos utilizados

GLP-1[7-36]NH₂ (GLP-1) se adquirió de Bachem (Torrance, CA). Se prepararon los otros péptidos usando métodos de síntesis tales como los descritos en el presente documento. Todos los productos químicos eran de la mayor calidad comercial. El inmunoensayo SPA de AMPc se adquirió de Amersham. Los radioligandos se adquirieron de New England Nuclear (Boston, MA). Se hicieron crecer células RINm5f (American Type Tissue Collection, (Colección Americana de Tejidos Tipo), Rockville, MD) en medio DME/F12 que contenía suero bovino fetal al 10% y L-glutamina 2 mM. Se hicieron crecer las células a 37°C y CO₂ al 5%/aire humidificado al 95% y se cambió el medio cada de 2 a 3 días. Se hicieron crecer las células hasta la confluencia, después se recogieron y se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron. Se almacenaron los homogeneizados celulares con congelación a -70°C hasta su uso.

Ejemplo A

Estudios de unión al receptor de GLP-1

Se evaluó la unión al receptor midiendo el desplazamiento de [¹²⁵I]GLP-1 o [¹²⁵I]exendina(9-39) de las membranas de RINm5f. El tampón de ensayo contenía bestatina 5 μg/ml, fosforamidona 1 μg/ml, albúmina de suero bovino 1 mg/ml (fracción V), bacitracina 1 mg/ml, y MgCl₂ 1 mM en HEPES 20 mM, pH 7,4. Para medir la unión se resuspendieron 30 μg de proteína de membrana (ensayo de proteínas de Bradford) en 200 μl de tampón de ensayo y se incubaron con [¹²⁵I]GLP-1 o [¹²⁵I]exendina(9-39) 60 pM y péptidos no marcados durante 120 minutos a 23°C en placas de 96 pocillos (Nagle Nunc, Rochester, NY). Se terminaron las incubaciones mediante filtración rápida con solución salina tamponada con fosfato fría, pH 7,4, a través de filtros de vidrio GF/B tratados con polietilenimina (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) usando un colector de placas Tomtec Mach II (Wallac Inc., Gaithersburg, MD). Se secaron los filtros, se combinaron con un agente de centelleo, y se determinó la radiactividad en un contador de centelleo líquido Betaplate (Wallac Inc.).

Se trataron las muestras de péptidos en el ensayo como puntos por duplicado a 6 diluciones a lo largo de un intervalo de concentración de 10⁻⁶ M a 10⁻¹² M para generar las curvas de respuesta. La actividad biológica de una muestra se expresa como un valor de CI₅₀, calculado a partir de los datos sin procesar usando un programa de ajuste de curva iterativo que utiliza una ecuación logística de 4 parámetros (PrizmTM, programa GraphPAD). Los resultados se muestran en la tabla I.

TABLA I

Compuesto	CI ₅₀ (nM)
Exendina-4 [SEQ. ID. NO. 2]	0,7
Compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5]	26,1
Compuesto 2 [SEQ. ID. NO. 6]	14,42
Compuesto 3 [SEQ. ID. NO. 7]	41,65
Compuesto 4 [SEQ. ID. NO. 8]	4,96

ES 2 297 902 T3

Ejemplo B

Estudio de la activación de ciclasa

5 El tampón de ensayo contenía GTP 10 μ M, ATP 0,75 mM, MgCl₂ 2,5 mM, fosfocreatina 0,5 mM, creatina cinasa 12,5 U/ml, aprotinina 0,4 mg/ml, IBMX 1 μ M en HEPES 50 mM, pH 7,4. Se combinaron las membranas y los péptidos en 100 ml de tampón de ensayo en placas con fondo de filtro de 96 pocillos (Millipore Corp., Bedford, MA). Tras 20 minutos de incubación a 37°C, se terminó el ensayo mediante la transferencia del sobrenadante por filtración a una placa de 96 pocillos nueva usando un colector a vacío de Millipore. Se cuantificó el contenido en AMPc del sobrenadante mediante inmunoensayo SPA.

10 Se trataron las muestras de péptidos en el ensayo como puntos por triplicado a 7 diluciones a lo largo de un intervalo de concentración de 10⁻⁶ M a 10⁻¹² M para generar las curvas de respuesta. La actividad biológica de una muestra particular se expresó como un valor de CE₅₀, calculado tal como se describió anteriormente. Los resultados se tabulan en la tabla II.

TABLA II

	Compuesto	<u>CE₅₀ (nM)</u>
20	Exendina-4 [SEQ. ID. NO. 2]	0,23
	Compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5]	>1.000
25	Compuesto 2 [SEQ. ID. NO. 6]	>10.000
	Compuesto 3 [SEQ. ID. NO. 7]	>10.000
	Compuesto 4 [SEQ. ID. NO. 8]	>10.000

30 Ejemplo C

Determinación de la glucemia en ratones db/db

35 Se utilizaron ratones C57BLKS/J-m-db de al menos 3 meses de edad para el estudio. Se obtuvieron los ratones de the Jackson Laboratory y se dejó que se aclimataran durante al menos una semana antes de su uso. Se alojó a los ratones en grupos de diez a 22° ± 1°C con un ciclo luz:oscuridad 12:12, encendiendo la luz a las 6 a.m. Se privó de alimento a todos los animales durante 2 horas antes de la toma de muestras de sangre iniciales. Se extrajeron aproximadamente 70 μ l de sangre de cada ratón mediante punción ocular, tras una leve anestesia con metofano. Tras la recogida de las muestras de sangre iniciales, para medir las concentraciones de glucosa en plasma, todos los animales recibieron inyecciones subcutáneas de o bien el vehículo (NaCl al 10,9%), exendina-4 o compuesto de prueba (1 μ g) en vehículo. Se extrajeron muestras de sangre de nuevo, usando el mismo procedimiento, tras exactamente una hora de las inyecciones, y se midieron las concentraciones de glucosa en plasma.

40 Para cada animal se calculó el % de cambio en el valor del plasma, a partir del valor inicial. La disminución en porcentaje de la glucosa en plasma tras una hora se muestra en la tabla II.

TABLA III

	<u>Compuesto de prueba</u>	<u>% de disminución de la glucosa</u>
50	Exendina-4 [SEQ. ID. NO. 2]	39% (n = 78)
	Compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5]	40% (n = 4)
55	Compuesto 2 [SEQ. ID. NO. 6]	41% (n = 5)
	Compuesto 3 [SEQ. ID. NO. 7]	32% (n = 5)
60	Compuesto 4 [SEQ. ID. NO. 8]	42% (n = 5)

Ejemplo D

Determinación de la respuesta a la dosis de la glucemia en ratones db/db

65 Se utilizaron ratones C57BLKS/J-m-db/db de al menos 3 meses de edad para el estudio. Se obtuvieron los ratones de the Jackson Laboratory y se dejó que se aclimataran durante al menos una semana antes de su uso. Se alojó a los ratones en grupos de diez a 22° ± 1°C con un ciclo luz:oscuridad 12:12, con luz a las 6 a.m.

ES 2 297 902 T3

Se privó de alimento a todos los animales durante 2 horas antes de la toma de muestras de sangre iniciales. Se extrajeron aproximadamente 70 μ l de sangre de cada ratón mediante punción ocular, tras una leve anestesia con metofano. Tras la recogida de las muestras de sangre iniciales, para medir las concentraciones de glucosa en plasma, todos los animales recibieron inyecciones subcutáneas de o bien el vehículo, exendina-4 o compuesto de prueba en las concentraciones indicadas. Se extrajeron muestras de sangre de nuevo, usando el mismo procedimiento, tras exactamente una hora de las inyecciones, y se midieron las concentraciones de glucosa en plasma.

Para cada animal se calculó el % de cambio en el valor del plasma, a partir del valor inicial y se evaluó una relación dependiente de la dosis usando el programa Graphpad Prizm™.

La figura 5 representa los efectos de variar las dosis de exendina-4 [SEQ. ID. NO. 2] y el compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5] sobre los niveles de glucosa en plasma. La exendina-4 tuvo una DE_{50} de 0,01 μ g por ratón y el compuesto 1 tuvo una DE_{50} de 0,42 μ g por ratón.

Ejemplo E

Vaciado gástrico

Se llevó a cabo el siguiente estudio para examinar los efectos de la exendina-4 y un compuesto agonista de exendina de la presente invención sobre el vaciado gástrico en ratas. Este experimento siguió una modificación del método de Scarpignato, *et al.*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 246: 286-94,1980.

Se utilizaron ratas macho Harlan Sprague Dawley (HSD). Se alojó a todos los animales a $22,7 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas (realizándose los experimentos durante el ciclo de luz) y se les administró alimento y agua a voluntad (dieta LM-485, Teklad, Madison, WI). Se sintetizó exendina-4 según los métodos de síntesis de péptidos convencionales. La preparación del compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5] se describe en el ejemplo 1.

Se realizó la determinación del vaciado gástrico mediante el método descrito a continuación tras un ayuno de ~20 horas para garantizar que el estómago no contenía ningún quimo que interfiriera con las mediciones espectrofotométricas de absorbancia.

Las ratas conscientes recibieron mediante sonda nasogástrica, 1,5 ml de un gel acalórico que contenía metilcelulosa al 1,5% (M-0262, Sigma Chemical Co, St Louis, MO) e indicador rojo de fenol al 0,05%. Veinte minutos tras la administración por sonda nasogástrica se anestesió a las ratas usando halotano al 5%, se expuso el estómago y se sujetaron los esfínteres pilórico y esofágico inferior usando pinzas hemostáticas, se extrajo y se abrió en una disolución alcalina que se preparó hasta un volumen fijado. Se dedujo el contenido del estómago a partir de la intensidad del rojo de fenol en la disolución alcalina, medida mediante la absorbancia a una longitud de onda de 560 nm. En experimentos separados en 7 ratas, se extirparon el estómago y el intestino delgado y se abrieron en disolución alcalina. La cantidad de rojo de fenol que pudo recuperarse del tubo digestivo superior en el plazo de 20 minutos desde la administración por sonda nasogástrica fue $89 \pm 4\%$; el colorante que parecía unirse irremediamente a la superficie de la luz del intestino puede haber explicado el equilibrio. Para explicar una recuperación máxima de colorante inferior al 100%, se expresó el porcentaje del contenido del estómago restante tras 20 min. como una fracción del contenido gástrico recuperado de las ratas control sacrificadas inmediatamente tras la administración por sonda nasogástrica en el mismo experimento. Contenido gástrico en porcentaje restante = (absorbancia a 20 mm)/(absorbancia a 0 mm) x 100.

En estudios iniciales, sin tratamiento con fármaco, se determinó el vaciado gástrico a lo largo de 20 min. En estudios de respuesta a la dosis, se trataron las ratas con 0,01, 0,1, 0,3, 1, 10 y 100 μ g de exendina-4, y 0,1, 0,3, 1, 10 y 100 μ g de compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5].

Los resultados, mostrados en la figura 6, demuestran que los agonistas de exendina, exendina-4 y compuesto 1, son posibles inhibidores del vaciado gástrico. La CE_{50} para exendina-4 fue de 0,27 μ g. La CE_{50} para el compuesto 1 fue de 55,9 μ g.

ES 2 297 902 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Compuesto peptídico de fórmula [I] [SEQ. ID. NO. 4] en el que dicho compuesto peptídico muestra actividad agonista de exendina:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

10 Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

15 en el que

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

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

20 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

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

25 Xaa₅ es Ala o Thr;

Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

30 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

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

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

35 Xaa₁₁ es Ala o Ser;

Xaa₁₂ es Ala o Lys;

Xaa₁₃ es Ala o Gln;

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

Xaa₁₅ es Ala o Glu;

45 Xaa₁₆ es Ala o Glu;

Xaa₁₇ es Ala o Glu;

Xaa₁₉ es Ala o Val;

50 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala o Leu;

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

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

Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;

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

Xaa₂₆ es Ala o Leu;

Xaa₂₇ es Ala o Lys;

65 Xaa₂₈ es Ala o Asn; y

ES 2 297 902 T3

Z₁ es Gly Gly-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

5 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

10 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,

15 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o

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

20 en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquiltirolina y N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

25 siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y en el que Xaa₁, Xaa₃ o Xaa₉ es Ala.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Xaa₂ es Gly.

30 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Xaa₄ es Ala.

4. Compuesto según la reivindicación 2 ó 3, en el que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

35 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

40 7. Compuesto según la reivindicación 1 ó 6, en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

8. Compuesto según la reivindicación 1 ó 6, en el que Xaa₃₉ es Ser.

45 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en el que Z₂ es -NH₂.

10. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ. ID. NOS. 72, 73, 75-78, 80-83, 86, 88-90 y 92-93.

50 11. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 10, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus.

55 13. Uso según la reivindicación 12, comprendiendo además dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de una insulina.

60 14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 10, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un estado hiperglucémico en un mamífero.

15. Compuesto peptídico de fórmula (II) [SEQ. ID. NO. 94], en el que dicho compuesto peptídico muestra actividad agonista de exendina:

65 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉

Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇

ES 2 297 902 T3

Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅

Xaa₂₆ Xi-Z₁;

5 en el que

Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu o 4-imidazopropionilo;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

10 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;

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

Xaa₅ es Ala o Thr;

15 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₇ es Thr o Ser;

20 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;

Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, 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;

Xaa₁₈ es Ala o Val;

40 Xaa₂₀ es Ala o Arg;

Xaa₂₁ es Ala, Leu o Lys-NH^ε-R, en el que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀;

45 Xaa₂₂ es 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 X1 es Lys Asn, Asn Lys, Lys-NH^ε-R Asn, Asn Lys-NH^ε-R, Lys-NH^ε-R Ala, Ala Lys-NH^ε-R en los que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀; y

Z₁ es Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

60 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

65 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

ES 2 297 902 T3

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

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

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

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

10 en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z₂ es -OH o -NH₂;

15 siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y en el que Xaa₁, Xaa₃ o Xaa₉ es Ala.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₂ es Gly.

20 17. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₄ es Ala.

18. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

19. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

25 20. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

30 21. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

22. Compuesto según la reivindicación 15 ó 21, en el que Xaa₃₉ es Ser.

23. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Z₂ es -NH₂.

35 24. Compuesto según la reivindicación 15, en el que X₁ es Lys Asn, Lys-NH^e-R Asn, o Lys-NH^e-R Ala en los que R es Lys, Arg, alcanoflo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀.

40 25. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Xaa₂₁ es Lys-NH^e-R en el que R es Lys, Arg, alcanoflo o cicloalquilalcanoflo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀.

26. Compuesto según la reivindicación 15, que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ. ID. NOS. 105, 106, 103 y 110.

45 27. Composición que comprende un compuesto según la reivindicación 15 ó 26, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

55

60

65

Efecto de disminución de glucosa en ratones db/db en el punto de tiempo de 1 h

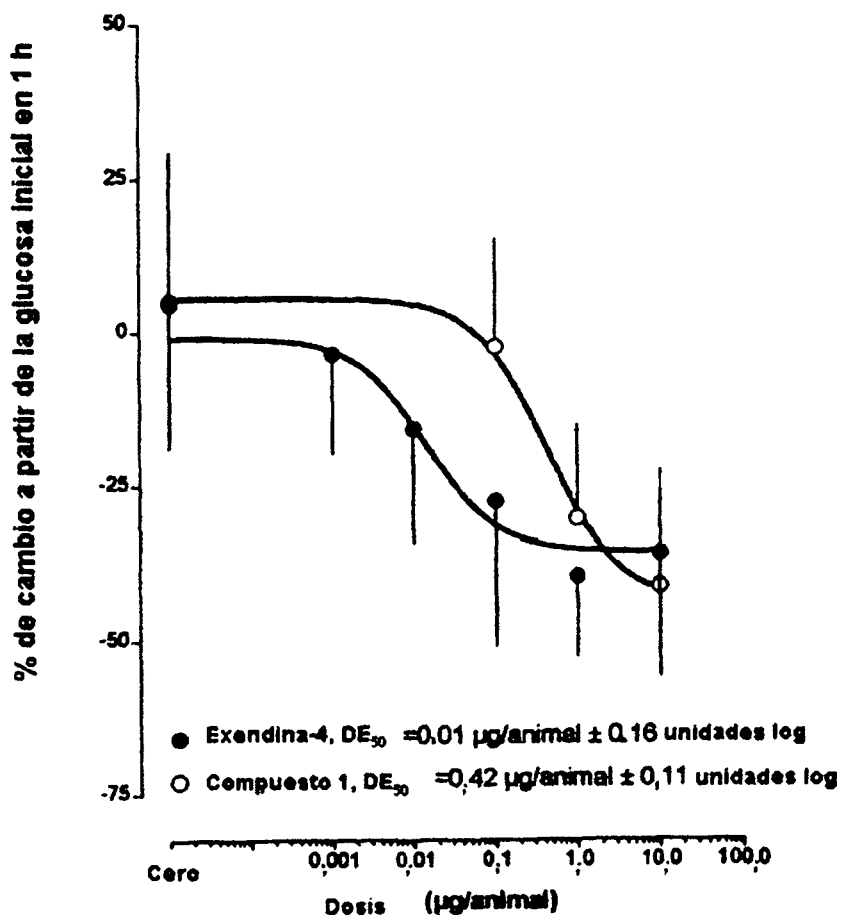


Figura 1

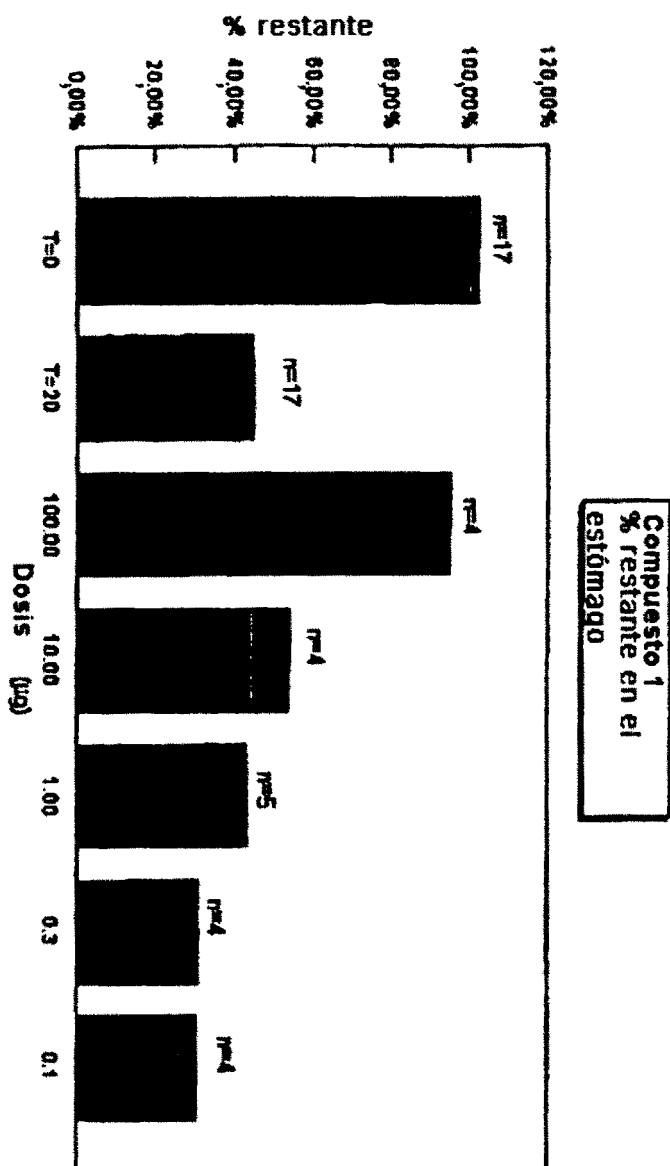


Figura 2

ES 2 297 902 T3

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.
- 5 <120> COMPUESTOS NOVEDOSOS AGONISTAS DE EXENDINA
<130> 238/087-EPO
<140> 98958573.2
10 <141> 13-11-1998
<150> PCT/US98/24273
<151> 13-11-1998
15 <150> US 60/066.029
<151> 14-11-1997
20 <160> 110
<170> FastSEQ para Windows Versión 3.0
25 <210> 1
<211> 39
<212> PRT
<213> *Heloderma horridum*
30 <220>
<221> AMIDACIÓN
<222> (39) ... (39)
35 <223> Ser amidada (serinamida)
<400> 1
40

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												

50 <210> 2
<211> 39
<212> PRT
55 <213> *Heloderma suspectum*
<220>
60 <221> AMIDACIÓN
<222> (39) ... (09)
<223> Ser amidada (serinamida)
65

ES 2 297 902 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> 30

<212> PRT

15

<213> *Homo sapiens*

<220>

20

<221> AMIDACIÓN

<222> (30) ... (30)

<223> Arg amidada (argininamida)

25

<400> 3

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

30

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

<210> 4

<211> 29

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> VARIANTE

45

<222> (1) ... (7)

<223> Xaa en posición 1 es His, Arg o Tyr; Xaa en posición 2 es Ser, Gly, Ala o Thr; Xaa en posición 3 es Asp o Glu; Xaa en posición 5 es Ala o Thr; Xaa en posición 6 es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa en posición 7 es Thr o Ser;

50

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8) ... (13)

55

<223> Xaa en posición 8 es Ala, Ser o Thr; Xaa en posición 9 es Asp o Glu; Xaa en posición 10 es Ala, Leu, Ile, val, pentilglicina o Met; Xaa en posición 11 es Ala o Ser; Xaa en posición 12 es Ala o Lys; Xaa en posición 13 es Ala o Gln;

60

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)...(20)

65

<223> Xaa en posición 14 es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met; Xaa en posición 15 es Ala o Glu; Xaa en posición 16 es Ala o Glu; Xaa en posición 17 es Ala o Glu; Xaa en posición 19 es Ala o Val; Xaa en posición 20 es Ala o Arg;

ES 2 297 902 T3

- <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (21) ... (24)
 5 <223> Xaa en posición 21 es Ala o Leu; Xaa en posición 22 es Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa en posición 23 es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met; Xaa en posición 24 es Ala, Glu o Asp;
- <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> (25) ... (28)
 <223> Xaa en posición 25 es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa en posición 26 es Ala o Leu; Xaa en posición 27 es Ala o Lys; Xaa en posición 28 es Ala o Asn;
- 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (29) ... (29)
 20 <223> Xaa en posición 29 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;
- 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (29) ... (29)
 <223> Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂; o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
- 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (29) ... (29)
 35 <223> en la 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;
- <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> (3) ... (28)
 <223> siempre que no más de tres de Xaa en las posiciones 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27 y 28 sean Ala.
- 45 <400> 4
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Gly | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |
- 50
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ala | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| | | | | 20 | | | | | | | | | | | 25 |
- <210> 5
 <211> 28
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 60 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
- <220>
 65 <221> AMIDACIÓN
 <222> (28) ... (28)
 <223> Asn amidada (asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 5

Ala 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
20 25

<210> 6

10

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

25

<400> 6

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
20 25

<210> 7

35

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

45

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

50

<400> 7

His Gly Glu Ala 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
20 25

60

<210> 8

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

5 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 8

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

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

<210> 9

<211> 28

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

30 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 9

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

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

<210> 10

<211> 28

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

55 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 10

60 His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser 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 2 297 902 T3

<210> 11

<211> 28

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

15 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 11

20 His Gly Glu Ala 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 Asn
20 25

<210> 12

<211> 28

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

40 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 12

45 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala 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

<210> 13

<211> 28

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

65 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (Asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 13

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

<210> 14

10

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

25

<400> 14

Ala Ala 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
20 25

35

<210> 15

<211> 28

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

45

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

50

<400> 15

Ala Ala 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
20 25

60

<210> 16

<211> 28

65

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

5 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

10 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 16

15 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 Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

20

<210> 17

<211> 28

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

35 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

40 <400> 17

 Ala Gly Asp 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
 20 25

50 <210> 18

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

60 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

65 <223> Asn amidada (asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 18
Ala Gly Asp Gly Ala 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

<210> 19
<211> 28
10 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>
20 <221> AMIDACIÓN
<222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

25 <400> 19
Ala Gly Asp Gly Ala 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> 20
<211> 28
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>
45 <223> Xaa en posición 6 representa naftilalanina

<220>
<221> AMIDACIÓN
50 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

55 <400> 20
Ala Gly Asp Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

60
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 21
<211> 28
65 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

<400> 23

5 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

10 <210> 24

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

25 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 24

30 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

35 <210> 25

<211> 28

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

45

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

50 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 25

55 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

60

<210> 26

<211> 28

<212> PRT

65 <213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

5 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

10 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 26

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

15

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

<210> 27

20 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

30

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

35

<400> 27

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

40

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

<210> 28

<211> 28

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

55

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60 <400> 28

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu 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 2 297 902 T3

<400> 31

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> 32

10

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20

<220>

<223> Xaa en posición 10 representa pentilglicina

<220>

25

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

30

<400> 32

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa 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> 33

40

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

50

<223> Xaa en posición 10 representa pentilglicina

<220>

55

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60

<400> 33

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa 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

ES 2 297 902 T3

<210> 34
<211> 28
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
10
<220>
<221> AMIDACIÓN
15 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 34
20 **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
25 20 25

<210> 35
<211> 28
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
35
<220>
<221> AMIDACIÓN
40 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 35
45 **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
50 20 25

<210> 36
<211> 28
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
60
<220>
<221> AMIDACIÓN
65 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 36

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

5

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

<210> 37

<211> 28

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

20

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

25

<400> 37

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

30

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

<210> 38

35

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

45

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

50

<400> 38

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

55

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

60

<210> 39

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

5 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 39

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

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

15 <210> 40

<211> 28

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

30 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 40

35 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu

1 5 10 15

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

<210> 41

45 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

55 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60 <400> 41

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

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

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

5 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 44

10 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

15 <210> 45

<211> 28

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

30 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 45

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

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

<210> 46

45 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

55 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60 <400> 46

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

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

ES 2 297 902 T3

<210> 47

<211> 28

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

15 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 47

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

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

<210> 48

<211> 28

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

40 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 48

45 **Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu**
1 5 10 15

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

<210> 49

<211> 28

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

65 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 49

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

5

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

<210> 50

10 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

25

<400> 50

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

30

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

<210> 51

35 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

45 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

50

<400> 51

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

55

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

<210> 52

60 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

5 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 52

10 **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
 20 25

15 <210> 53

<211> 28

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

30 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 53

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

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

<210> 54

45 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

55 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60 <400> 54

65 **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

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

5 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 57

10 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 Xaa Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15

<210> 58

<211> 28

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

25

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

30 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 58

35

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 Val Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

40

<210> 59

45 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

55

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

60

<400> 59

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

65

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

ES 2 297 902 T3

<210> 60
<211> 28
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
10 <220>
<223> Xaa en posición 23 representa terc-butilglicina

15 <220>
<221> AMIDACIÓN
<222> (28) ... (28)
20 <223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 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							

30 <210> 61
<211> 28
<212> PRT
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
40 <220>
<223> Xaa en posición 23 representa terc-butilglicina

45 <220>
<221> AMIDACIÓN
<222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)
50 <400> 61

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							

60 <210> 62
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
65 <220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<210> 65
<211> 28
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
10
<220>
<221> AMIDACIÓN
15 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 65
20 **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 Ala Leu Lys Asn
 20 25

25
<210> 66
<211> 28
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
35
<220>
<221> AMIDACIÓN
40 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 66
45 **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 Glu Trp Ala Lys Asn
 20 25

50
<210> 67
<211> 28
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
60
<220>
<221> AMIDACIÓN
65 <222> (28) ... (28)
<223> Asn amidada (asparaginamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 67

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 Ala Lys Asn
20 25

<210> 68

10 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

25

<400> 68

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 Trp Leu Ala Asn
20 25

<210> 69

35 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

45

<221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

50

<400> 69

Ala Gly Asp 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 Ala Asn
20 25

<210> 70

60 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (28) ... (28)
 5 <223> Ala amidada (alaninamida)
 <400> 70
 10 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 Glu Trp Leu Lys Ala
 20 25
 15 <210> 71
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
 25 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (28) ... (28)
 30 <223> Ala amidada (alaninamida)
 <400> 71
 35 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
 40 <210> 72
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
 50 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (38) ... (38)
 <223> Pro amidada (prolinamida)
 55 <400> 72
 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 60 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
 65 35
 <210> 73
 <211> 38

ES 2 297 902 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

10 <221> AMIDACIÓN

<222> (38) ... (38)

<223> Pro amidada amidada (prolinamida)

15 <400> 73

20		His	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			
		Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro										
25			35														

<210> 74

30 <211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

40 <221> AMIDACIÓN

<222> (37) ... (37)

<223> Pro amidada amidada (prolinamida)

45 <400> 74

50		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	Pro	Pro											
55			35														

<210> 75

60 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<400> 77

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
 10 Ser Gly Ala
 35

<210> 78

<211> 35

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

25 <221> AMIDACIÓN

<222> (35) ... (35)

<223> Ala amidada (alaninamida)

<400> 78

His Gly Ala 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
 35

40 <210> 79

<211> 34

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (34) ... (34)

55 <223> Gly amidada (glicinamida)

<400> 79

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser 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 Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly

ES 2 297 902 T3

<210> 80
 <211> 33
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
 10
 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 15 <222> (33) ... (33)
 <223> Ser amidada (serinamida)

 <400> 80
 20 **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
 25 20 25 30
 Ser

 <210> 81
 <211> 32
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

 <220>
 40 <221> AMIDACIÓN
 <222> (32) ... (32)
 <223> Ser amidada (serinamida)

 45 <400> 81
 Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 50 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 55 <210> 82
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

 65 <220>
 <221> AMIDACIÓN

ES 2 297 902 T3

<222> (32) ... (32)

<223> Ser amidada (serinamida)

5 <400> 82

His Gly Ala 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 Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

<210> 83

<211> 31

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

25 <221> AMIDACIÓN

<222> (31) ... (31)

<223> Pro amidada (prolinamida)

30 <400> 83

His Gly Glu Ala 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
20 25 30

<210> 84

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

50 <221> AMIDACIÓN

<222> (30) ... (30)

<223> Gly amidada (glicinamida)

55 <400> 84

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

60

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

<210> 85

<211> 29

65

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

5 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (29) ... (29)

10 <223> Gly amidada (glicinamida)

<400> 85

Ala 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
20 25

20 <210> 86

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

30 <220>

<223> Xaa en posiciones 31, 36, 37 y 38 representa tioprolina

<220>

35

<221> AMIDACIÓN

<222> (38) ... (38)

<223> tPro amidada (tioprolinamida)

40

<400> 86

His Gly Ala 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 Xaa
35

50

<210> 87

<211> 38

<212> PRT

55

<213> Secuencia artificial

<220>

60

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<223> Xaa en posiciones 36, 37 y 38 representa tioprolina

65

<220>

<221> AMIDACIÓN

ES 2 297 902 T3

<222> (38) ... (38)

<223> tPro amidada (tioprolinamida)

5 <400> 87

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

10 **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
35

15

<210> 88

<211> 37

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

25

<220>

<223> Xaa en posiciones 31, 36 y 37 representa N-metilala

30 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (37) ... (37)

35 <223> N-metilala amidada (N-metilalaninamida)

<400> 88

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala 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
35

<210> 89

<211> 36

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

60

<223> Xaa en posiciones 31 y 36 representa homoprolina

<220>

<221> AMIDACIÓN

65

<222> (36) ... (36)

<223> hPro amidada (homprolinamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 89
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 Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa
35

10
 <210> 90
 <211> 35
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20
 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (35) ... (35)
 <223> Ala amidada (alaninamida)

25
 <400> 90

30
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

35
Ser Gly Ala
35

<210> 91
 40 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>
 50 <221> AMIDACIÓN
 <222> (30) ... (30)
 <223> Gly amidada (glicinamida)

55
 <400> 91

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

60
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

<210> 92
 65 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

5 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (39) ... (39)

10 <223> Ser amidada (serinamida)

<400> 92

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

15

1 5 10 15

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

20

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 93

25 <211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

35 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (39) ... (39)

40 <223> Ser amidada (serinamida)

<400> 93

Ala Gly Ala 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 Pro Ser
20 25 30

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 94

<211> 28

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<221> VARIANTE

65 <222> (1) ... (4)

<223> Xaa en posición 1 es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu o 4-imidazopropionilo; Xaa en posición 2 es Ser, Gly, Ala o Thr; Xaa en posición 3 es Ala, Asp o Glu; Xaa en posición 4 es Ala, Norval, Val, Norleu o Gly;

ES 2 297 902 T3

- <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5) ... (9)
 5 <223> Xaa en posición 5 es Ala o Thr; Xaa en posición 6 es Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa en posición 7 es Thr o Ser; Xaa en posición 8 es Ala, Ser o Thr; Xaa en posición 9 es Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu;
- <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> (10) ... (14)
 <223> Xaa en posición 10 es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met; Xaa en posición 11 es Ala o Ser; Xaa en posición 12 es Ala o Lys; Xaa en posición 13 es Ala o Gln; Xaa en posición 14 es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;
- 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (15) ... (19)
 20 <223> Xaa en posición 15 es Ala o Glu; Xaa en posición 16 es Ala o Glu; Xaa en posición 17 es Ala o Glu; Xaa en posición 19 es Ala o Val;
- <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> (20) ... (22)
 <223> Xaa en posición 20 es Ala o Arg; Xaa en posición 21 es Ala, Leu o Lys-NH^ε-R en la que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C-C₁₀; Xaa en posición 22 es Phe, Tyr o naftilalanina;
- 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (23) ... (26)
 35 <223> Xaa en posición 23 es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met; Xaa en posición 24 es Ala, Glu o Asp; Xaa en posición 25 es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina; Xaa en posición 26 es Ala o Leu;
- <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> (27) ... (27)
 <223> Xaa en posición 27 es Lys, Asn, Asn Lys, Lys-NH^ε-R Asn, Asn Lys-NH^ε-R, Lys-NH^ε-R Ala, Ala Lys-NH^ε-R en los que R es Lys, Arg, alcanofilo o cicloalquilalcanofilo de cadena lineal o ramificada C₁-C₁₀;
- 45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (28) ... (28)
 50 <223> Xaa en posición 28 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;
- 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (28) ... (28)
 60 <223> Xaa en posición 28 es Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂; Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; o
- <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (28) ... (28)
 65 <223> Xaa en posición 28 es Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;

ES 2 297 902 T3

<220>

<221> VARIANTE

<222> (28) ... (28)

5 <223> en la que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina; y Z₂ es -OH o -NH₂;

10 <220>

<221> VARIANTE

<222> (3) ... (26)

15 <223> siempre que no más de tres de Xaa en las posiciones 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25 y 26 sean Ala.

<220>

<221> VARIANTE

20 <222> (3) ... (26)

<223> y también siempre que, si Xaa₁ es His, Arg, Tyr o 4-imidazopropionilo entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala.

25 <400> 94

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

30 **Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**
20 25

<210> 95

35 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

45 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
Xaa en posición 26 es Lys-NH^ooctanoílo

<220>

50 <221> AMIDACIÓN

<222> (27) ... (27)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

55 <400> 95

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

60 **Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn**
20 25

<210> 96

65 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 297 902 T3

- <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
- 5 <220>
 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
 Xaa en posición 26 es Lys-NH^εoctanoílo
- 10 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (27) ... (27)
 <223> Asn amidada (asparaginamida)
- 15 <400> 96
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa | Glu | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Ala | Leu | Ser | Lys | Gln | Leu | Glu | Glu | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| | Ala | Val | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Phe | Leu | Xaa | Asn | | | | |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | | |
- <210> 97
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 30 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
- 35 <220>
 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
 Xaa en posición 26 es Lys-NH^εoctanoílo
- 40 <220>
 <221> AMIDACIÓN
 <222> (29) ... (29)
 <223> Gly amidada (glicinamida)
- 45 <400> 97
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa | Glu | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Ala | Leu | Ser | Lys | Gln | Met | Glu | Glu | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| | Ala | Val | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Xaa | Asn | Gly | Gly | | |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | | |
- <210> 98
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 60 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina
- 65 <220>
 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
 Xaa en posición 26 es Lys-NH^εoctanoílo

ES 2 297 902 T3

<400> 100
Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

5
Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa
20 25

<210> 101
 <211> 29
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>
 20 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
 Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>
 25 <221> AMIDACIÓN
 <222> (29) ... (29)
 <223> Gly amidada (glicinamida)

30 <400> 101
Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

35
Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Xaa Gly Gly
20 25

<210> 102
 <211> 29
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>
 50 <223> Xaa en posición 1 es 4-imidazolilpropionilo-Gly.
 Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>
 55 <221> AMIDACIÓN
 <222> (29) ... (29)
 <223> Gly amidada (glicinamida)

60 <400> 102
Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

65
Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa Gly Gly
20 25

<210> 103
 <211> 28

ES 2 297 902 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

10 <223> Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>

<221> AMIDACIÓN

15 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 103

20

Ala Gly Glu 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 Xaa Asn
20 25

<210> 104

<211> 28

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

40 <223> Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>

<221> AMIDACIÓN

45 <222> (28) ... (28)

<223> Asn amidada (asparaginamida)

<400> 104

50

Ala 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 Xaa Asn
20 25

<210> 105

<211> 30

60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

65 <220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

ES 2 297 902 T3

<220>

<223> Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

5 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (30) ... (30)

10 <223> Gly amidada (glicinamida)

<400> 105

15 **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 Xaa Asn Gly Gly
20 25 30

20 <210> 106

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

30 <220>

<223> Xaa en posición 27 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>

35

<221> AMIDACIÓN

<222> (30) ... (30)

<223> Gly amidada (glicinamida)

40

<400> 106

Ala 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 Xaa Asn Gly Gly
20 25 30

45

<210> 107

50 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

60

<223> Xaa en posición 28 es Lys-NH^εoctanoílo

<220>

65 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> Gly amidada (glicinamida)

ES 2 297 902 T3

<400> 107

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 Asn Xaa
20 25

<210> 108

10 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

20

<220>

<223> Xaa en posición 28 es Lys-NH^ooctanoílo

<220>

25 <221> AMIDACIÓN

<222> (28) ... (28)

<223> NH^ooctanoílo amidado (NH^ooctanoilamida)

30

<400> 108

Ala Gly 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 Asn Xaa
20 25

<210> 109

40 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

50 <223> Xaa en posición 28 es Lys-NH^ooctanoílo

<220>

<221> AMIDACIÓN

55 <222> (30) ... (30)

<223> Gly amidada (glicinamida)

60

<400> 109

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

65

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

ES 2 297 902 T3

<210> 110

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto novedoso de agonista de exendina

<220>

<223> Xaa en posición 28 es Lys-NH^εoctanoílo

15 <220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (30) ... (30)

20 <223> Gly amidada (glicinamida)

<400> 110

25 Ala 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 Asn Xaa Gly Gly
20 25 30

30

35

40

45

50

55

60

65