



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 688**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **98939260 .0**
96 Fecha de presentación : **06.08.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1019077**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2000**

54 Título: **Nuevos compuestos análogos de la exendina.**

30 Prioridad: **08.08.1997 US 55404 P**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.03.2008**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **04.05.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **04.05.2011**

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 2 293 688 T5

DESCRIPCION

Nuevos compuestos análogos de la exendina.

Campo de la invención

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

5 Exendina

Las exendinas son péptidos que se encuentran en el veneno del monstruo de Gila, un lagarto común en Arizona y el norte de México. La exendina-3 [SEQ. ID. NO. 1] está 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 la exendina-3 se muestra en la Figura 2. La secuencia de aminoácidos de la exendina-4 se muestra en la Figura 3. Las exendinas tienen cierta similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos tipo glucagón, siendo la homología más alta, del 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", tiene efecto insulínico, estimulando la secreción de insulina de las células β del páncreas. La secuencia de aminoácidos de GLP-1 se muestra en la Figura 4. GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón de las células α del páncreas (Ørsov, et al., Diabetes, 42: 658-61, 1993; D'Alessio, et al., J. Clin. Invest., 97: 133-38, 1996). Se ha descrito que GLP-1 inhibe el vaciamiento del estómago (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): 703-8, 1989; O'Halloran DJ, et al., J. Endocrinol. 126(1): 169-73, 1990; Wettergren A, et al., Dig. Dis. Sci. 38(4): 665-73, 1993). GLP-1[7-37], que tiene un residuo de glicina adicional en su carboxi-terminal, también estimula la secreción de insulina en seres humanos (Ørsov, et al., Diabetes, 42: 658-61, 1993). Se ha clonado un receptor transmembrana unido a proteínas G y adenilato ciclasa que se cree que es responsable del efecto insulínico de GLP-1 a partir de una línea de células β (Thorens, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8641-45, 1992)).

Según se informa la exendina-4 actúa en los receptores de GLP-1 en células β TC1 secretoras de insulina, en células acinares dispersas de páncreas de cobayas, y en células parietales del estómago; también se dice que el péptido estimula la secreción de somatostatina e inhibe la secreción 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). Según se informa se ha descubierto que la exendina-3 y la exendina-4 estimulan la producción de AMPc en, y la liberación de amilasa de, células pancreáticas acinares (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). Basado en sus actividades insulínicas, se ha propuesto el uso de la exendina-3 y la exendina-4 para el tratamiento de diabetes mellitus y la prevención de hiperglucemia (Eng, Patente de EE.UU. No. 5424286).

Los agentes que sirven para retrasar el vaciado del estómago han encontrado un lugar en la medicina como auxiliares para el diagnóstico en exámenes radiológicos gastrointestinales. Por ejemplo, el glucagón es una hormona polipeptídica producida por las células α de los islotes de Langerhans del páncreas. Es un agente hiperglucémico que moviliza la glucosa activando la glucogenólisis hepática. En menor medida puede estimular la secreción de insulina pancreática. El glucagón se utiliza en el tratamiento de la hipoglucemia inducida por insulina, por ejemplo, cuando la administración intravenosa de glucosa no es posible. Sin embargo, puesto que el glucagón reduce la motilidad del aparato digestivo también se utiliza como un auxiliar diagnóstico en exámenes radiológicos gastrointestinales. El glucagón también se ha utilizado en varios estudios para tratar varios trastornos gastrointestinales dolorosos asociados con espasmos. Daniel y col. (Br. Med. J., 3: 720, 1974) describieron alivios sintomáticos rápidos de la diverticulitis aguda en pacientes tratados con glucagón comparados con aquellos que habían sido tratados con analgésicos o antiespasmódicos. En una revisión de Glauser y col. (J. Am. Coll. Emergency Physns, 8: 228, 1979) se describió el alivio de la obstrucción esofágica por comida siguiendo terapia con glucagón. En otro estudio el glucagón alivió significativamente el sufrimiento y dolor en 21 pacientes con enfermedad en el conducto biliar comparados con 22 pacientes tratados con placebo (M.J. Stower, et al., Br. J. Surg. 69: 591-2, 1982).

Los métodos para regular la motilidad gastrointestinal que utilizan agonistas de amilina se describen en la Solicitud Internacional No. WO 95/07098, publicada el 16 de Marzo de 1995.

Los métodos para regular la motilidad gastrointestinal que utilizan agonistas de exendina se describen en U.S. 6858576

Ciertos agonistas de exendina se describen en WO 93/25727 y en WO 99/25728.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Según la presente invención, se proporcionan compuestos peptídicos de la fórmula (I) [SEQ ID NO: 4], en donde dicho compuesto peptídico exhibe actividad agonista de exendina como un agente para decrecer la motilidad gástrica y retardar el vaciamiento del estómago, en donde el compuesto tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NOs: 5, 6 y 7.

La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para usar en la regulación de la motilidad gastrointestinal asociada con un trastorno en el que un decrecimiento de la motilidad gastrointestinal sería terapéutico. Por ejemplo, la regulación de la motilidad intestinal puede comprender reducir la motilidad del estómago o retardar el vaciado del estómago.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra los efectos dependiente de la dosis de la exendina-4 en comparación con el compuesto 1 de la Figura 1 [SEQ. ID. NO. 5] sobre los niveles de glucosa en plasma en ratones db/db.

La Figura 2 muestra una comparación de los efectos sobre el vaciado del estómago de exendina-4, exendina-4 ácida y compuesto 1 de la Figura 1 [SEQ. ID. NO. 5].

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Según la presente invención, se proporcionan compuestos peptídicos que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NOs: 5, 6 y 7. La invención además proporciona composiciones que comprenden estos compuestos y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para su uso en la regulación de la motilidad gastrointestinal asociada con un trastorno en el que un descenso de la motilidad gastrointestinal sería terapéutico. Por ejemplo, la regulación de la motilidad intestinal puede comprender reducir la motilidad gástrica o retardar el vaciado del estómago.

Los compuestos a los que se hace referencia anteriormente forman sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos y bases. 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 sodio y potasio, y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio y magnesio. Se prefieren las sales de acetato, clorhidrato y trifluoroacetato. Las sales se pueden formar por medios convencionales, como haciendo reaccionar las formas libres del ácido o la base del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente tal como agua que se elimina después por vacío o mediante liofilización o intercambiando los iones de una sal existente por otro ión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Utilidad

Los compuestos descritos anteriormente son útiles en vista de sus propiedades farmacológicas. En particular, los compuestos de la invención son agonistas de exendina, y poseen actividad como agentes para regular la motilidad del estómago y retardar el vaciado del estómago, según se evidencia por la capacidad de reducir los niveles de glucosa posprandial en mamíferos.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando técnicas estándar de síntesis de péptidos en fase sólida y preferiblemente un sintetizador de péptidos automatizado o semiautomatizado. Típicamente, utilizando tales técnicas, un aminoácido α -N-carbamoyl protegido y un aminoácido unido al péptido creciente se acoplan a temperatura ambiente en un solvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona o cloruro de metileno en presencia de agentes acoplantes tales como diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector del α -N-carbamoyl se elimina del péptido-resina resultante utilizando un reactivo tal como el ácido trifluoroacético o piperidina y la reacción de acoplamiento se repite con el siguiente aminoácido N-prottegido deseado que se va a añadir a la cadena peptídica. Los grupos N-protectores adecuados son bien conocidos en técnica, siendo t-butiloxycarbonil (tBoc) y fluorenylmethoxycarbonil (Fmoc) los preferidos aquí.

Los solventes, derivados de aminoácidos y resinas 4-metilbenzidrilamina utilizados en el sintetizador de péptidos se pueden comprar de Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Los siguientes aminoácidos protegidos en la cadena lateral se pueden comprar 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). Se puede comprar Boc-His(BOM) de Applied Biosystems Inc. o Bachem Inc. (Torrance, CA). Se pueden obtener anisol, dimetilsulfuro, fenol, etanoditiol y tioanisol de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals proporciona HF. Se pueden comprar éter etílico, ácido acético y metanol de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

La síntesis de péptidos en fase sólida se puede llevar a cabo con un sintetizador de péptidos automático (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y química de tBoc y Fmoc (ver, Manual del Usuario de Applied Biosystems para el sintetizador de péptidos ABI 430A, versión 1.3B, 1 de Julio de 1998, sección 6, pp. 49-70, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) con protección. Las resinas con Boc-péptido se pueden cortar con HF (de -5°C a 0°C, 1 hora). El péptido se puede extraer de la resina alternando agua y ácido acético, y liofilizar los filtrados. Las resinas con Fmoc-péptido se pueden cortar según métodos estándar (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems Inc., 1990, pp. 6-12). Los péptidos también se pueden ensamblar utilizando sintetizador de Advanced Chem Tech (modelo MPS 350, Louisville, Kentucky).

Los péptidos se pueden purificar mediante RP-HPLC (preparativa y analítica) utilizando un sistema Waters Delta Prep 3000. Se puede usar una columna preparativa C4, C8 o C18 (10 µ, 2.2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) para aislar los péptidos, y la pureza se puede determinar utilizando una columna analítica C4, C8 o C18 (5 µ, 0.46 x 25 cm; Vydac). Se pueden introducir los solventes (A=TFA al 0.1%/agua y B=TFA al 0.1%/CH₃CN) en la columna analítica a una velocidad de flujo de 1.0 ml/min y en la columna preparativa a 15 ml/min. Los análisis de aminoácidos se pueden realizar en el sistema Waters Pico Tag utilizando el programa Maxima. Los péptidos se pueden hidrolizar mediante hidrólisis ácida en fase de vapor (115°C, 20-24 h). Se pueden hacer derivados de los hidrolizados y analizarlos mediante métodos estándar (Cohen, et al., The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, pp. 11-52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). Se pueden llevar a cabo análisis por bombardeo de átomos acelerados mediante M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). La calibración de la masa se puede realizar utilizando yoduro de cesio o yoduro de cesio/glicerol. Los análisis de desorción ionización de plasma utilizando tiempo de detección de vuelo se puede llevar a cabo en un espectrómetro de masas de Applied Biosystems Bio-Ion 20. La espectroscopía de masas por electrospray se puede llevar a cabo en una máquina VG-Trio.

Los compuestos peptídicos útiles en la invención también se pueden preparar utilizando técnicas de ADN recombinante, utilizando métodos ahora conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d Ed. Cold Spring Harbor.

Los compuestos a los que se refiere anteriormente pueden formar sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos y bases. 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 sodio y potasio, y sales alcalinotérreas, por ejemplo, sales de calcio y magnesio. Las sales de acetato, clorhidrato y trifluoroacetato son preferidas. Las sales se pueden formar por medios convencionales, como haciendo reaccionar las formas libres del ácido o la base del producto con uno o más equivalentes de la base o el ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente tal como agua que después se elimina por vacío o mediante liofilización o intercambiando los iones de una sal existente por otro ión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Formulación y Administración

Los compuestos de la invención son útiles en vista de sus efectos semejantes a exendina, y se pueden proporcionar convenientemente en forma de formulaciones adecuadas para administración parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular y subcutánea) o nasal u oral. En algunos casos, será conveniente proporcionar una exendina o un agonista de exendina y otro agente anti-vaciamiento del estómago, tal como glucagón, una amilina, o un agonista de amilina, en una composición o solución individual para administrar juntas. En otros casos, puede tener más ventajas administrar otro agente anti-vaciamiento de forma separada de dicha exendina o agonista de exendina. Todavía en otros casos, puede ser beneficioso proporcionar una exendina o un agonista de exendina coformulado con o separadamente de otros agentes que disminuyen la glucosa tales como la insulina. Se puede determinar mejor un formato adecuado de administración para cada paciente individualmente por un médico. Los soportes farmacéuticamente aceptables y su formulación se describen en tratados estándar de formulaciones, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science por E.W. Martin. Ver 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, Supp. 42: 2S (1998).

Los compuestos útiles en la invención se pueden proporcionar como composiciones parenterales para inyección o infusión. Pueden, por ejemplo, estar resuspendidos en un aceite inerte, adecuadamente un aceite vegetal tal como aceite de sésamo, de cacahuete o de oliva, u otro soporte aceptable. Preferiblemente, están resuspendidos en un soporte acuoso, por ejemplo, una solución isotónica tamponada a un pH de alrededor de 5.6 a 7.4. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas convencionales de esterilización, o se pueden esterilizar por filtración. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes tamponadores del pH. Los tampones útiles incluyen, por ejemplo, tampones de acetato sódico/ácido acético. Se puede utilizar una forma de repositorio o preparación "depósito" de liberación lenta de modo que se liberen cantidades eficaces de la preparación a la corriente sanguínea durante varias horas o días después de la inyección o liberación transdérmica.

Se puede alcanzar la isotonicidad deseada usando coluro sódico u otro agente farmacéuticamente aceptable tal como dextrosa, ácido bórico, tartrato sódico, propilenglicol, polioles (tal como manitol y sorbitol), u otros solutos inorgánicos u orgánicos. El cloruro sódico es particularmente preferido para tampones que contienen iones de sodio.

Los compuestos reivindicados también se pueden formular como sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de adición ácida) y/o complejos de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas a la concentración a la que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físico-químicas de la composición sin prevenir que la composición ejerza su efecto fisiológico. Ejemplos de alteraciones en las propiedades físicas incluyen bajar el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más altas de la droga.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida tal como aquellas que contienen sulfato, clorhidrato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener 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 se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base en un solvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un solvente tal como agua que se elimina después por vacío o mediante liofilización o intercambiando los iones de una sal existente por otro ión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Los soportes o excipientes también se pueden utilizar para facilitar la administración del compuesto. Ejemplos de soportes y excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, varios azúcares tales como lactosa, glucosa, o sacarosa, o tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y solventes fisiológicamente compatibles. Las composiciones o composición farmacéutica se pueden administrar mediante diferentes vías incluyendo intravenosa, intraperitoneal subcutánea, e intramuscular, oral, tópica, o transmucosa.

Si se desea, las soluciones de las composiciones anteriores se pueden espesar con un agente espesante tal como metil celulosa. Se pueden preparar en forma de emulsión, bien agua en aceite bien aceite en agua. Se puede emplear cualquiera dentro de una amplia variedad de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, polvo de acacia, un agente tensoactivo no iónico (tal como un Tween), o un agente tensoactivo iónico (tal como sulfatos o sulfonatos alcalinos de alcoholes poliéteres, por ejemplo, un Triton).

Las composiciones útiles en la invención se preparan mezclando los ingredientes siguiendo procedimientos generalmente aceptados. Por ejemplo, los componentes seleccionados se pueden simplemente mezclar en un mezclador u otro dispositivo estándar para producir una mezcla concentrada que se puede ajustar después a la concentración y viscosidad final mediante la adición de agua o un agente espesante y posiblemente un tampón para controlar el pH o un soluto adicional para controlar la tonicidad.

Para el uso por el médico, los compuestos se proporcionarán en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad de un agonista de exendina, con o sin otro agente anti-vaciamento. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un agonista de exendina para el uso en el control del vaciamento del estómago y en trastornos en los que el vaciamento del estómago se retarda o regula beneficiosamente son aquellas que disminuyen los niveles de glucosa posprandial en sangre, preferiblemente a no más de alrededor de 8 ó 9 mM o tales que los niveles de glucosa en sangre se reducen como se quiere. En individuos diabéticos o intolerantes a glucosa, los niveles de glucosa en plasma son más altos que en individuos normales. En tales individuos, se puede obtener la reducción o

“allanamiento” beneficioso de los niveles de glucosa posprandial en sangre. Como se reconocerá por los expertos en el campo, una cantidad eficaz de un agente terapéutico variará con algunos factores incluyendo la edad y peso del paciente, la condición física del paciente, el nivel de azúcar en sangre, o el nivel de inhibición del vaciamiento del estómago a obtener, y otros factores.

Tales composiciones farmacéuticas son útiles para producir hipomotilidad del estómago en un sujeto y se pueden utilizar también en otros trastornos donde la motilidad del estómago se reduce beneficiosamente.

La dosis anti-vaciado diaria eficaz de los compuestos estará típicamente en el intervalo de 0.01 ó 0.03 hasta alrededor de 5 mg/día, preferiblemente alrededor de 0.01 ó 0.05 hasta 2 mg/día y más preferiblemente alrededor de 0.01 ó 0.1 hasta 1 mg/día, para un paciente de 70 kg, administrado en dosis individuales o divididas. La dosis exacta a administrar se determina por el médico y depende de donde está el compuesto particular en el intervalo citado anteriormente, así como de la edad, peso y condición del individuo. La administración debe empezar con los primeros signos de síntomas o poco después del diagnóstico de diabetes mellitus. La administración puede ser mediante inyección, preferiblemente subcutánea o intramuscular. Los compuestos activos oralmente se pueden tomar oralmente, sin embargo las dosis se deben aumentar 5-10 veces.

Generalmente, al tratar o prevenir los niveles de glucosa posprandial en sangre elevados, inapropiados o no deseados, los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes que necesitan tales tratamientos en intervalos de dosis similares a los dados anteriormente, sin embargo, los compuestos se administran con más frecuencia, por ejemplo, una, dos, o tres veces al día.

La formulación y modo de administración óptimos de los compuestos de la presente solicitud a un paciente dependen de factores conocidos en la técnica tal como la enfermedad o trastorno particular, el efecto deseado, y el tipo de paciente. Mientras que los compuestos típicamente se utilizarán para tratar pacientes humanos, también se pueden utilizar para tratar enfermedades similares o idénticas en otros vertebrados tal como otros primates, animales de granja tal como cerdos, ganado y aves de corral, y animales de deporte y mascotas tal como caballos, perros y gatos.

Para ayudar a comprender la presente invención se incluyen los siguientes Ejemplos que describen los resultados de una serie de experimentos.

EJEMPLO 1

Preparación del péptido amidado que tiene la secuencia SEQ. ID. NO. [5]

El péptido identificado anteriormente se ensambló en una resina 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminoetil fenoxi acetamida norleucina MBHA (Novabiochem, 0.55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.). En general, se utilizaron ciclos de acoplamiento individual a lo largo de toda la síntesis y se empleó la química Fast Moc (activación HBTU). Sin embargo, el acoplamiento de algunas posiciones fue menos eficaz de lo esperado y se requirieron dobles acoplamientos. En particular, los residuos Asp₉, Thr₇ y Phe₆, requirieron todos de acoplamiento doble. La desprotección (eliminación del grupo Fmoc) de la cadena peptídica creciente utilizando piperidina no fue siempre eficaz. Se requirió doble desprotección en las posiciones Arg₂₀, Val₁₉, y Leu₁₄. La desprotección final de la resina con el péptido completado se alcanzó utilizando una mezcla de trietilsilano (0.2 mL), etanodiol (0.2 mL), anisol (0.2 mL), agua (0.2 mL) y ácido trifluoroacético (15 mL) según métodos estándar (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc.). El péptido se precipitó en éter/agua (50 mL) y se centrifugó. El precipitado se reconstituyó en ácido acético glacial y se liofilizó. El péptido liofilizado se disolvió en agua. La pureza fue de alrededor del 55%.

En los pasos de purificación y análisis se utilizaron el Solvente A (TFA al 0.1% en agua) y el Solvente B (TFA al 0.1% en ACN).

La solución que contenía el péptido se aplicó a una columna preparativa C-18 y se purificó (del 10% al 40% de Solvente B en Solvente A durante 40 minutos). La pureza de las fracciones se determinó isocráticamente utilizando una columna analítica C-18. Las fracciones puras se juntaron proporcionando el péptido identificado anteriormente. La RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de Solvente B en Solvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado dio un producto peptídico con un tiempo de retención observado de 14.5 minutos. Espectrometría de masas por Electrospray (M): calculada 4131.7; determinada 4129.3.

EJEMPLO 2

Preparación del péptido que tiene la secuencia SEQ. ID. NO. [6]

El péptido identificado anteriormente se ensambló en una resina 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminoetil fenoxi acetamida norleucina MBHA (Novabiochem, 0.55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se separó de la resina, se desprotegió y purificó de una manera similar al Ejemplo 1. En el análisis se utilizaron el Solvente A (TFA al 0.1% en agua) y el Solvente B (TFA al 0.1% en ACN). La RP-HPLC analítica (gradiente del 25% al 75% de Solvente B en Solvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado dio un producto peptídico que tenía un tiempo de retención observado de 21.5 minutos. Espectrometría de masas por Electrospray (M): calculada 4168.6; determinada 4171.2.

EJEMPLO 3

Preparación del péptido que tiene la secuencia SEQ. ID. NO. [7]

El péptido identificado anteriormente se ensambló en una resina 4-(2'-4'-dimetoxifenil)-Fmoc aminoetil fenoxi acetamida norleucina MBHA (Novabiochem, 0.55 mmol/g) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se separó de la resina, se desprotegió y purificó de una manera similar al Ejemplo 1. En el análisis se utilizaron el Solvente A (TFA al 0.1% en agua) y el Solvente B (TFA al 0.1% en ACN). La RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de Solvente B en Solvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado dio un producto peptídico que tenía un tiempo de retención observado de 17.9 minutos. Espectrometría de masas por Electrospray (M): calculada 4147.6; determinada 4150.2.

EJEMPLO 12

Preparación de péptidos con ácido carboxílico C-terminal correspondientes a las secuencias amida C-terminal anteriores.

Los péptidos anteriores de los Ejemplos 1 a 35 se ensamblan en la así llamada resina Wang (resina p-alcoxibencilalcohol (Bachem, 0.54 mmol/g)) usando aminoácidos protegidos con Fmoc (Applied Biosystems, Inc.), se separaron de la resina, se desprotegeron y purificaron de una manera similar al Ejemplo 1. En el análisis se utilizaron el Solvente A (TFA al 0.1% en agua) y el Solvente B (TFA al 0.1% en ACN). Se llevó a cabo después una RP-HPLC analítica (gradiente del 30% al 60% de Solvente B en Solvente A durante 30 minutos) del péptido liofilizado para determinar el tiempo de retención del producto peptídico. La espectrometría de masas por Electrospray proporciona una (M) determinada experimentalmente.

EJEMPLOS A A D

Reactivos utilizados

GPL-1 se compró de Bachem (Torrance, CA), todos los otros péptidos se prepararon internamente utilizando métodos de síntesis tales como los descritos aquí. Todos los productos químicos fueron del mayor grado de pureza comercial. El inmunoensayo de AMPc SPA se compró de Amersham. Los radioligandos se compraron de New England Nuclear (Boston, MA). Las células RINm5f (Colección de Tejidos Tipo de América, Rockville, MD) se hicieron crecer en medio DME/F12 con suero bovino fetal al 10% y L-glutamina 2 mM. Las células se cultivaron a 37°C y en CO₂ al 5%/aire humidificado al 95% y el medio se cambió cada 2 a 3 días. Las células se hicieron crecer a confluencia y después se recogieron y homogenizaron utilizando un homogenizador Polytron. Los homogenizados celulares se almacenaron congelados a -70°C hasta que se usaron.

Ejemplo A

Estudios de unión al receptor de GLP-1

La unión al receptor se evaluó midiendo el desplazamiento de [¹²⁵I]GLP-1 (7-36) humano o [¹²⁵I]Exendina (9-39) de las membranas de RINm5f. El tampón del ensayo contenía bestatina 5 µg/ml, fosforamidón 1 µg/ml, seroalbúmina bovina (fracción V) 1 mg/ml, 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 proteína de Bradford) en 200 µl de tampón de ensayo y se incubó con GLP-1 humano o Exendina (9-39) marcados con [¹²⁵I] 60 pM y péptidos no marcados durante 120 minutos a 23°C en placas de 96 pocillos (Nagle Nunc, Rochester, NY). Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida con solución salina tamponada con fosfato fría, pH 7.4, a través de filtros de fibra de vidrio tratados con polietileneimina GF/B (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) utilizando un recogedor de placa Tomtec Mach II (Wallac Inc., Gaithersburg, MD). Los filtros se secaron, se mezclaron con líquido de centelleo, y se determinó la radiactividad en un contador de centelleo líquido Betaplate (Wallac, Inc.).

Las muestras de péptidos se corrieron en el ensayo como puntos por duplicado a 6 diluciones en un intervalo de concentración de 10⁻⁶ M a 10⁻¹² M para generar curvas de respuesta. La actividad biológica de una

muestra se expresa como un valor IC_{50} , calculado de los datos brutos utilizando un programa iterativo de ajuste de curvas utilizando una ecuación logística de 4 parámetros (Prism, GraphPAD Software).

Ejemplo B

Estudio de activación de ciclasa.

5 El tampón de ensayo contenía GTP 10 μ M, ATP 0.75 mM, $MgCl_2$ 2.5 mM, fosfocreatina 0.5 mM, creatina quinasa 12.5 U/ml, aprotinina 0.4 mg/ml, IBMX 1 μ M en HEPES 50 mM, pH 7.4. Las membranas y los péptidos se mezclaron en 100 ml de tampón de ensayo en placas de titulación de 96 pocillos con filtros en el fondo (Millipore Corp., Bedford, MA). Después de 20 minutos de incubación a 31°C, el ensayo se terminó mediante transferencia del sobrenadante por filtración a una placa de 96 pocillos nueva utilizando un colector de vacío. Se cuantificó el contenido en AMPc de los sobrenadantes mediante inmunoensayo SPA.

10 Las muestras de péptidos se corrieron en el ensayo como puntos por triplicado a 7 diluciones en un intervalo de concentración de 10^{-6} M a 10^{-12} M para generar curvas de respuesta. La actividad biológica de una muestra se expresa como un valor EC_{50} , calculado como se ha descrito anteriormente. Los resultados se exponen en forma de tabla en la Tabla I.

15

TABLA I

Actividad en el ensayo de ciclasa en RINm5f

 EC_{50}

Exendina-4 [SEQ. ID. NO.2]	0.23
----------------------------	------

Compuesto 1 [SEQ. ID. NO.5]	0.17
-----------------------------	------

20 Compuesto 2 [SEQ. ID. NO.6]	0.23
--------------------------------	------

Compuesto 3 [SEQ. ID. NO.7]	0.42
-----------------------------	------

Ejemplo C

Determinación de los niveles de glucosa en sangre en ratones db/db - Protocolo de 1 hora.

25 Se utilizaron ratones C57BL/6J-m^{+/+}=Lepr^{db}, de al menos 3 meses de edad para el estudio. Los ratones se obtuvieron de The Jackson Laboratory y se dejaron aclimatar al menos durante una semana en el vivario. Los ratones se enjaularon en grupos de diez a 22°C $\pm$ 1°C con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12, con las luces encendidas a partir de las 6 a.m.

30 A todos los animales se les retiró la comida durante 2 horas antes de tomar las muestras basales de sangre. Se retiraron aproximadamente 100 μ l de sangre de cada ratón a través de una punción en el ojo, después de una anestesia ligera con metofano. Después de recoger las muestras basales de sangre, para medir las concentraciones de glucosa en plasma, todos los animales recibieron inyecciones subcutáneas de vehículo, exendina-4, o un compuesto a ensayar a las concentraciones indicadas. Se recogieron otra vez muestras de sangre, utilizando el mismo procedimiento, después de exactamente una hora a partir de las inyecciones, y se midieron las concentraciones de glucosa en plasma.

35 Para cada animal, se calculó el % de cambio del valor en plasma, a partir del valor basal, y se evaluó una relación respecto a la dosis utilizando el software Graphpad PrismTM.

La Figura 1 muestra los efectos de dosis variables de exendina-4 y el compuesto 1 [SEQ. ID. NO.5] en los niveles de glucosa en plasma.

Ejemplo D

40 El siguiente estudio se llevó a cabo para examinar los efectos de exendina-4, exendina-4 ácida y un agonista de exendina (Compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5]) en el vaciamiento del estómago en ratas. Este experimento siguió una modificación del método de Scarpignato, et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 246: 286-94 (1980).

45 Se utilizaron ratas macho Harlan Sprague Dawley (HSD). Todos los animales se mantuvieron a 22.7 $\pm$ 0.8°C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas (los experimentos se llevaron a cabo durante el ciclo de luz) y tuvieron comida y agua *ad libitum* (Dieta LM-485, Teklad, Madison, WI). La exendina-4 y la exendina-4 ácida se sintetizaron

según métodos estándar de síntesis de péptidos. La preparación del compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5] se describe en el Ejemplo 1.

La determinación del vaciamiento del estómago mediante el método descrito posteriormente se realizó después de un ayuno de ~20 horas para asegurar que el estómago no contenía quimo que interfiriera con las medidas de absorbancia espectrofotométrica.

Las ratas conscientes recibieron mediante alimentación forzosa, 1.5 ml un gel acalórico que contenía metil celulosa al 1.5% (M-0262, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) e indicador rojo fenol al 0.05%. Veinte minutos después de la alimentación forzosa, las ratas se anestesiaron utilizando halotano al 5%, el estómago se expuso y se pinzó en los esfínteres pilórico y esofágico bajo utilizando pinzas hemostáticas, se retiró y se abrió en una solución alcalina que se había preparado hasta un volumen fijo. El contenido del estómago se derivó de la intensidad del rojo fenol en la solución alcalina, se midió mediante absorbancia a una longitud de onda de 560 nm. En experimentos separados sobre 7 ratas, tanto el estómago como el intestino delgado se cortaron y abrieron en una solución alcalina. La cantidad de rojo fenol que se pudo recuperar del aparato digestivo superior a los 20 minutos de la alimentación forzosa fue de $89 \pm 4\%$; el colorante que parecía unirse de forma irre recuperable a la superficie luminal del intestino pudo haber dado cuenta del resto. Para dar cuenta de una recuperación máxima de colorante de menos del 100%, el porcentaje de contenido del estómago que quedaba después de 20 minutos, se expresó como una fracción del contenido gástrico recuperado de ratas control sacrificadas inmediatamente después de la alimentación forzosa en el mismo experimento. Porcentaje de contenido gástrico que permanece = (absorbancia a los 20 min) / (absorbancia a 0 min) x 100.

En estudios basales, sin tratamiento de drogas, se determinó el vaciamiento del estómago durante 20 minutos. En estudio de respuesta a diferentes dosis, se trataron las ratas con exendina-4 a 0.01, 0.1, 0.3, 1, 10 y 100 µg, exendina-4 ácida a 0.01, 0.03, 0.1, 1, 10 y 100 µg, y compuesto 1 [SEQ. ID. NO.5] a 0.1, 0.3, 1, 10 y 100 µg.

Los resultados se muestran en la Figura2. Los resultados, mostrados en la Figura 2 y la Tabla II, muestran que los agonistas de exendina, exendina-4 ácida y el compuesto 1 son inhibidores potentes del vaciamiento del estómago. El EC_{50} de la exendina-4 fue 0.27 µg. Los EC_{50} s de la exendina-4 ácida y el Compuesto 1 fueron comparables (0.12 µg y 0.29 µg, respectivamente)

TABLA II

<u>Compuesto</u>	<u>EC_{50} (µg)</u>
exendina-4	0.27
exendina-4 ácida	0.12
Compuesto 1	0.29

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto peptídico de la fórmula (I) [SEQ ID NO: 4], en donde dicho compuesto peptídico exhibe actividad agonista de exendina como agente para decrecer la motilidad gastrointestinal y retardar el vaciamiento del estómago, en donde dicho compuesto tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NOs: 5, 6 y 7.
2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en un soporte farmacéuticamente aceptable.
3. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para usar en la regulación de la motilidad gastrointestinal asociada con un trastorno en el que un decrecimiento en la motilidad gastrointestinal sería terapéutico.
4. Uso según la reivindicación 3, en donde dicha regulación de la motilidad gastrointestinal comprende retardar el vaciamiento del estómago.

5

10

DOSIS-RESPUESTA DEL EFECTO EN EL DESCENSO DE GLUCOSA DEL
COMPUESTO 1 [SEQ. ID. NO. 5] VS. EXENDINA-4 EN RATONES db/db

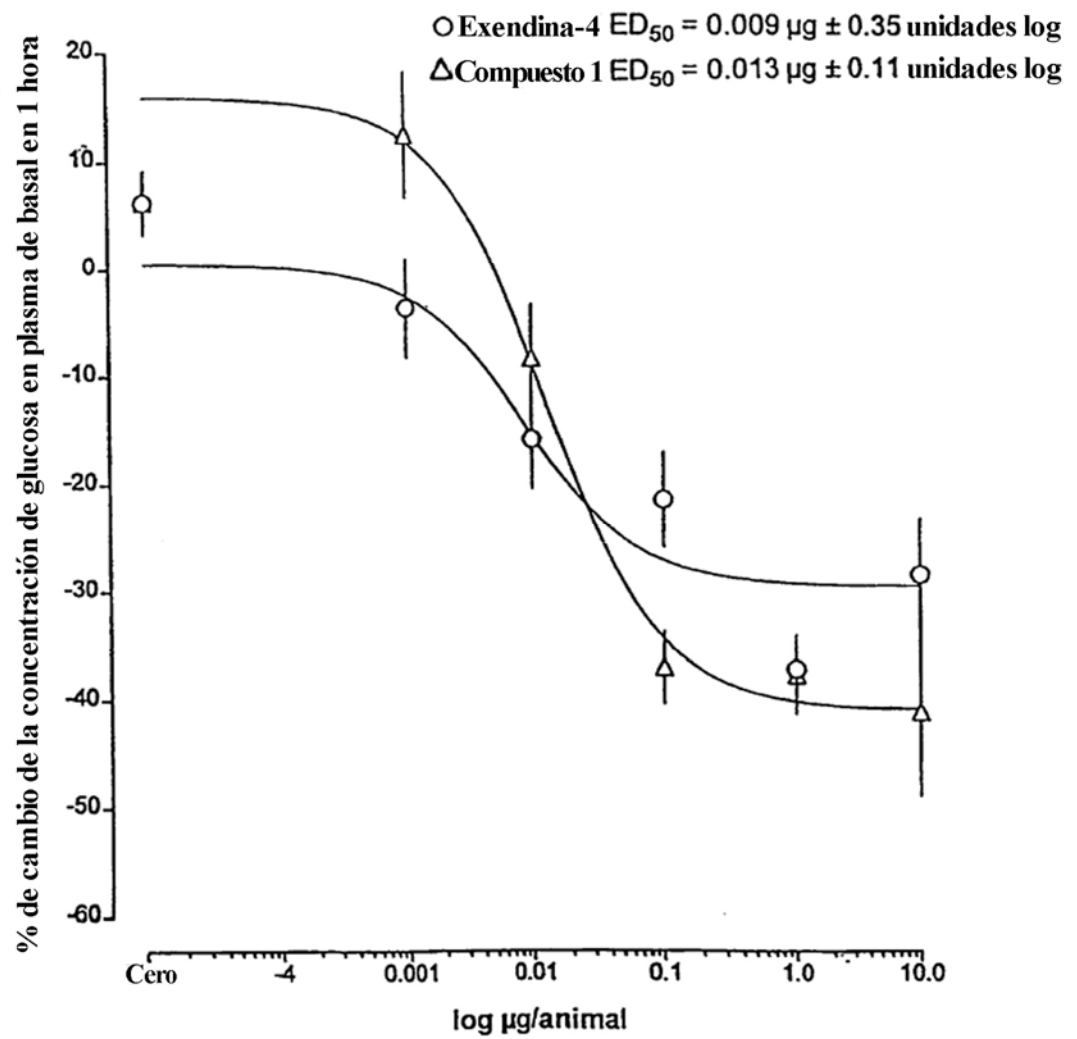


Fig.1

Vaciamiento gástrico de Exendina-4 y Compuesto 1 [SEQ. ID. NO. 5]

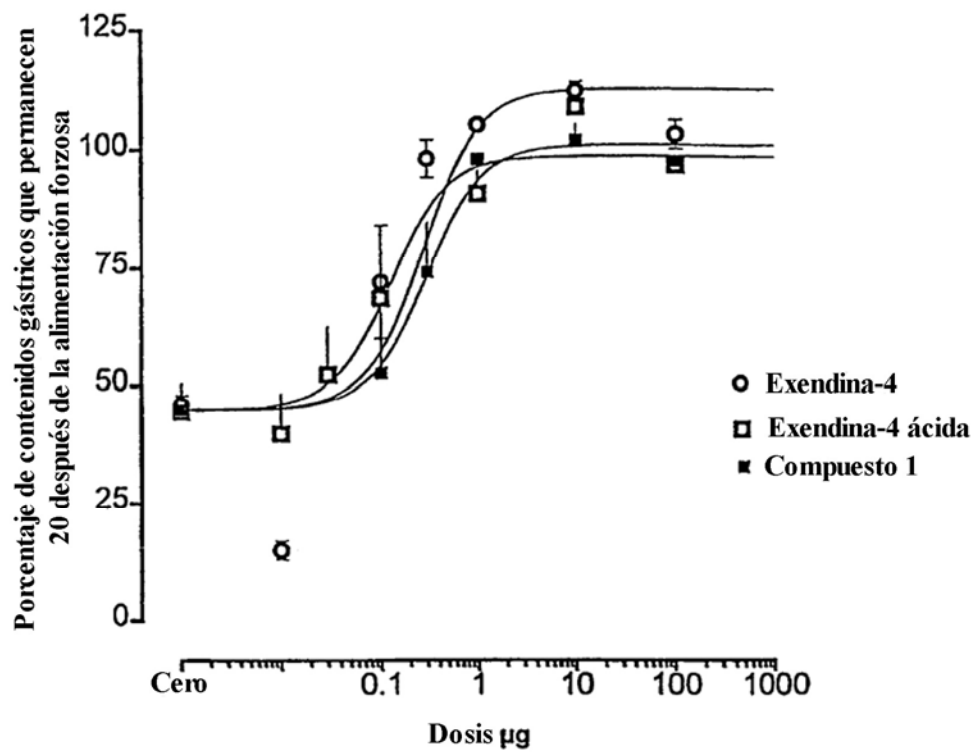


Fig.2

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Amylin Pharmaceuticals, Inc.
 <120> Nuevos compuestos agonistas de exendina
 5 <130> P17422
 <140> EP 19980939260
 <141> 06-08-1998
 <150> US 60/055,404
 <141> 08-08-1997
 10 <160> 40
 <170> PatentIn version 3.2

 <210> 1
 <211> 39
 15 <212> PRT
 <213> Heloderma horridum
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación c-terminal
 20 <400> 1

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> Heloderma suspectum
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación c-terminal
 <400> 2

 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 30

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

- 5 <210> 3
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> amidación c-terminal
10 <400> 3
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30
15 <210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Secuencia artificial
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
20 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido formula
agonista de exendina
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> el c-terminal puede estar amidado
25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> Ver especificaciones según se registraron para la
descripción detallada de las sustituciones y formas de
realización preferidas
30 <220>

- <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (1)...(1)
 <223> His, Arg o Tyr
 <220>
- 5 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (2)...(2)
 <223> Ser, Gly, Ala o Thr
 <220>
- 10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (3)...(3)
 <223> Asp o Glu
 <220>
- 15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (6)...(6)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina
 <220>
- 20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (7)...(7)
 <223> Thr o Ser
 <220>
- 25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (8)...(8)
 <223> Ser o Thr
 <220>
- 30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (9)...(9)
 <223> Asp o Glu
 <220>
- 35 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (10)...(10)
 <223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (14)...(14)
 <223> Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (22)...(22)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina
 <220>

5 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (23)...(23)
 <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terbutilglicina o Met
 <220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (24)...(24)
 <223> Glu o Asp
 <220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (25)...(25)
 <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
 <220>

20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (31)...(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-
 alquilmglicina, N-alquilmpentilmglicina o N-alquilmalanina
 <220>

25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (36)...(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-
 alquilmglicina, N-alquilmpentilmglicina o N-alquilmalanina
 <220>

30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (39)...(39)
 <223> Ser, Thr o Tyr
 <400> 4

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 35

<210> 5
 <211> 39
 <212> PRT
 5 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 10 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 15 <400> 5
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 6
 <211> 39
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 30 agonista de exendina
 <400> 6

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

- 5 <210> 7
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 15 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <400> 7

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

- 20 <210> 8
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
- <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina
- 5 <400> 8
- Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
- Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
- Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
- <210> 9
- 10 <211> 39
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Secuencia Artificial
- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
- <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina
- <220>
- 20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
- <223> amidación del c-terminal
- <400> 9
- His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
- Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
- Ser Gly Ala Pro Pro Pro Tyr
35
- 25 <210> 10
- <211> 39
- <212> PRT
- <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 10 <400> 10
 His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 11
 15 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (6)...(6)
 30 <223> naftilalanina
 <400> 11

His Gly Glu Gly Thr Xaa 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

5 <210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Secuencia Artificial
<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina
<220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> amidación del c-terminal
<400> 12

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

20 <210> 13
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial
<220>

25 <223> Secuencia Artificial
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <400> 13

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

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

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
		35				

5

<210> 14
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal

15

<400> 14

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

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

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
		35				

20

<210> 15
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 10 <400> 15
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 16
 <211> 39
 15 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 25 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (10)...(10)
 <223> pentilglicina
 30 <400> 16

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

- 5 <210> 17
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
- 10 <223> Secuencia Artificial
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina
- 15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> amidación del c-terminal
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
- 20 <222> (10)...(10)
<223> pentilglicina
<400> 17

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

- 25 <210> 18
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (14)...(14)
 <223> pentilglicina
 <400> 18
 15 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 19
 <211> 39
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 30 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> pentilglicina

<400> 19

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5

<210> 20

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina

15

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> amidación del c-terminal

<220>

20

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<222> (22)...(22)

<223> naftilalanina

<400> 20

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

25

<210> 21

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <400> 21
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 25 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <400> 22

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

- 5 <210> 23
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
10 <223> Secuencia Artificial
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina
15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
<223> amidación del c-terminal
<220>
<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
20 <222> (23)...(23)
<223> terbutilglicina
<400> 23

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

- 25 <210> 24
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (23)...(23)
 <223> terbutilglicina
 <400> 24
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 15 35
 <210> 25
 <211> 39
 <212> PRT
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 30 <400> 25

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 26

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

15 <223> amidación del c-terminal

<400> 26

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 27

20 <211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina

- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
- 5 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (31)...(31)
 <223> tioprolina
 <220>
- 10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (36)...(38)
 <223> tioprolina
 <400> 27
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Gly | Glu | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Leu | Ser | Lys | Gln | Met | Glu | Glu |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
-
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Val | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Asn | Gly | Gly | Xaa | Ser |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
-
- | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Xaa | Xaa | Xaa | Ser |
| | | | 35 | | | |
- 15 <210> 28
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
- 20 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
- 30 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (36)...(38)
 <223> tioprolina

<400> 28

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

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

5 <210> 29

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Secuencia Artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> amidación del c-terminal

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

20 <222> (31)...(31)

<223> homoprolina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

25 <223> homoprolina

<400> 29

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

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

<210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 10 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (36)...(38)
 <223> homoprolina
 <400> 30
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35
 20
 <210> 31
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 30 agonista de exendina
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 5 <222> (31)...(31)
 <223> tioprolina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (36)...(38)
 10 <223> tioprolina
 <400> 31
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35
 <210> 32
 15 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (31)...(31)
 30 <223> homoprolina
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> homoprolina

<400> 32

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

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

5

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> amidación del c-terminal

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> N-metilalanina

<220>

25

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> N-metilalanina

<400> 33

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

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

<210> 34

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido agonista de exendina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

15 <223> amidación del c-terminal

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> N-metilalanina

20 <400> 34

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

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

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

<210> 35

25 <211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 5 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (31)...(31)
 <223> N-metilalanina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 15 <222> (36)...(38)
 <223> N-metilalanina
 <400> 35
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35
 20 <210> 36
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (1)...(1)
 5 <223> 4-imidazopropionil
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH(epsilon) octanoil
 10 <400> 36
 Xaa 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 Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 37
 <211> 39
 15 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 25 <223> amidación del c-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazopropionil
 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Lys-NH(epsilon) octanoil

<400> 37

Xaa 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 Pro Ser
20 25 30

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 38

<211> 39

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

20 <223> amidación del c-terminal

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> 4-imidazopropionil

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Lys-NH(epsilon) octanoil

<400> 38

Xaa 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 Asn Xaa Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 39

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia Artificial

<220>

10 <221> CARACTERÁTICA MISCELÁNEA

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
agonista de exendina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

15 <223> amidación del c-terminal

<220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> 4-imidazopropionil

20 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Lys-NH(epsilon) octanoil

<400> 39

Xaa 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 Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

25

<210> 40
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia Artificial
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido
 10 agonista de exendina
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> el c-terminal puede estar amidado
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <223> Ver especificaciones según se registraron para la
 descripción detallada de las sustituciones y formas de
 realización preferidas.
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (1)...(1)
 <223> His, Arg, Tyr o 4-imidazopropionil
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 25 <222> (2)...(2)
 <223> Ser, Gly, Ala o Thr
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (3)...(3)
 30 <223> Asp o Glu
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
 <222> (6)...(6)
 <223> phe, Tyr o naftilalanina
 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

	<222> (7)...(7)
	<223> Thr o Ser
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
5	<222> (8)...(8)
	<223> Ser o Thr
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (9)...(9)
10	<223> Asp o Glu
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (10)...(10)
	<223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
15	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (14)...(14)
	<223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
	<220>
20	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (22)...(22)
	<223> Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
25	<222> (23)...(23)
	<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terbutilglicina o Met
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (24)...(24)
30	<223> Glu o Asp
	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA
	<222> (25)...(25)
	<223> Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina
35	<220>
	<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

<222> (27)...(28)

<223> Lys Asn, Asn Lys, Lys-NH(epsilon)-R Asn, o Asn Lys-NH(epsilon)-R, en donde R es Lys, Arg, un alcanoil C1-C10 de cadena recta o ramificada o un cicloalquilalcanoil

5 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina

10 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA

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

<223> Ser, Thr o Tyr

<400> 40

Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gln	Xaa	Glu	Glu
1				5					10					15	

Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Gly	Gly	Xaa	Ser
			20					25					30		

Ser	Gly	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
			35			

20