



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 24 710 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 294 757 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 24 710.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/16474**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 939 252.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/098331**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.06.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 14/605** (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

212171 P **16.06.2000** **US**

240349 P **13.10.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GLAESNER, Wolfgang, Indianapolis, IN 46254, US;
MILLICAN, Lee, Rohn, Indianapolis, IN 46259, US**

(54) Bezeichnung: **ANALOGUE DES GLUCAGON ÄHNLICHEN PEPTID-1**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Das Glucagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1) ist ein 37 Aminosäuren langes Peptid, das von den L-Zellen des Dünndarms in Reaktion auf die Nahrungsaufnahme sekretiert wird. Es wurde festgestellt, dass es die Insulinsekretion stimuliert (insulinotrope Wirkung), wobei es die Glucoseaufnahme durch Zellen und verringerte Serumglucosespiegel verursacht (siehe beispielsweise S. Mojsov, Int. J. Peptide Protein Research 40: 333–343 (1992)). Jedoch ist das GLP-1(1-37) schwach aktiv und die Aufmerksamkeit fokussierte sich auf verkürzte Analoga, die als GLP Verbindungen bezeichnet werden, welche biologisch viel stärker wirksam sind als GLP-1. Beispiele umfassen GLP-1(7-37), GLP-1(7-37)NH₂, Gly⁸-GLP-1(7-37)OH und Ser³⁴-GLP-1(7-37)OH. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur Stimulierung der Insulinsekretion zeigen die GLP Verbindungen ein großes Potential für die Behandlung von Diabetes, Obesität und verwandten Zuständen.

[0002] GLP-1 Verbindungen können in zumindest 2 verschiedenen Formen existieren. Die erste Form ist physiologisch aktiv und löst sich leicht in wässriger Lösung bei einem physiologischen pH (7,4). Im Gegensatz dazu weist die zweite Form eine geringe oder keine insulinotrope Aktivität auf und ist in Wasser bei einem pH von 7,4 im wesentlichen unlöslich. Unglücklicherweise wird die inaktive Form leicht gebildet, wenn wässrige GLP-1 Lösungen gerührt werden, hydrophoben Oberflächen ausgesetzt werden oder große Luft/Wasser Grenzflächen aufweisen. Die Tendenz zur Umwandlung in die unlösliche Form verkompliziert beträchtlich die Herstellung von kommerziellen Mengen an aktiven GLP-1 Verbindungen, da Mischvorgänge oder eine kontinuierliche Bewegung durch eine Pumpe gewöhnliche Arbeitsgänge bei Großmengenherstellungsprozessen sind und diese Arbeitsgänge die Rührung, Luft/Wasser-Grenzflächen und/oder den Kontakt mit hydrophoben Oberflächen verursachen, die zur unlöslichen Form führen. Eine Umwandlung in die inaktive Form kann auch während der Lagerung oder nach der Verabreichung an einen Patienten auftreten, was die Verwendung dieser Verbindung als Arzneimittel weiter verkompliziert. Daher besteht ein großer Bedarf für biologisch aktive GLP-1 Analoga, die weniger leicht in die unlösliche Form umwandeln, als derzeit erhältliche GLP-1 Verbindungen.

[0003] Es wurde nun festgestellt, dass mehrere GLP-1 Analoga mit Modifikationen an einer oder mehrerer der folgenden Positionen 11, 12, 16, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36 oder 37 eine deutlich verringerte Neigung zur Aggregation im Vergleich zu GLP-1(7-37)OH aufweisen.

[0004] Viele diese Analoga behalten die GLP-1 Rezeptoraktivierung, die vergleichbar und in einigen Fällen größer ist als die von bekannten GLP-1 Verbindungen, wie GLP-1(7-37)OH und Val⁸-GLP-1(7-37)OH. Beispielsweise ist die Aggregationszeit von Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH zwanzigfach höher und dessen GLP-1 Rezeptoraktivierung ist etwa 25 % größer als die von GLP-1(7-37)OH. Basierend auf diesen Feststellungen werden hierin neue GLP-1 Verbindungen, Verwendungen dieser neuen GLP-1 Verbindungen als Arzneimittel und Verwendungen dieser neuen GLP-1 Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln beschrieben.

[0005] Die vorliegende Erfindung liefert eine GLP-1 Verbindungen, die ausgewählt ist aus: Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID Nr. 5) und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID Nr. 32).

[0006] Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit einem divalenten Metallion komplexiert werden. Das divalente Metallkation kann ein divalentes Zinkkation sein.

[0007] Die GLP-1 Verbindungen Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID Nr. 5) und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID Nr. 32) können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stimulierung des GLP-1 Rezeptors verwendet werden.

[0008] Die vorliegende Erfindung liefert die GLP-1 Verbindungen Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID Nr. 5) und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID Nr. 32) zur Verwendung als Arzneimittel. Sie liefert auch diese GLP-1 Verbindungen zur Behandlung von nicht-Insulin-abhängigem Diabetes, zur Verwendung bei der prophylaktischen Behandlung von nicht-Insulin-abhängigem Diabetes und zur Verwendung bei der Behandlung von Obesität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, katabolischen Veränderungen nach einer Operation oder irritabilem Darmsyndrom.

[0009] Die vorliegende Erfindung liefert ferner die Verwendung der GLP-1 Verbindungen Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH, (SEQ ID Nr. 5) und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH (SEQ ID Nr. 32) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von nicht-Insulin-abhängigen Diabetes, Obesität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, katabolen Veränderungen nach einer Operation oder irritabilem Darmsyndrom.

[0010] Die erfindungsgemäßen GLP-1 Verbindungen behalten eine GLP-1 Rezeptoraktivierungsfähigkeit und haben zusätzlich eine verringerte Neigung zur Aggregation im Vergleich mit anderen GLP-1 Verbindungen. Als Ergebnis können Lösungen dieser Verbindungen mit minimaler Umwandlung zur unlöslichen, inaktiven Form gerührt werden. Dieser Vorteil vereinfacht den Herstellprozess deutlich. Zusätzlich wird es erwartet, dass eine geringe oder keine in vivo Aggregation nach der Verabreichung an Patienten auftritt, wobei die Aktivität erhöht wird und das Potential für schädliche Reaktionen minimiert wird. Zusätzlich sind diese GLP-1 Verbindungen gegenüber Diaminopeptidase IV Abbau resistent und binden Zink und dürften daher eine verlängerte Wirkungszeit in vivo aufweisen.

[0011] Die [Fig. 1](#) zeigt die Aminosäuresequenz von Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID Nr. 5).

[0012] GLP-1(7-37)OH hat die Aminosäuresequenz der SEQ ID Nr. 19:

⁷His-Ala-Glu-¹⁰Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-¹⁵Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-²⁰Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-²⁵Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-³⁰Ala-Trp-Leu-Val-Lys-³⁵Gly-Arg-³⁷Gly
(SEQ ID NO: 19)

[0013] In der Technik wird der Aminoterminus von GLP-1(7-37)OH mit der Nummer 7 bezeichnet und der Carboxyterminus mit der Nummer 37. Die anderen Aminosäuren im Polypeptid sind nacheinander nummeriert, wie dies in SEQ ID Nr. 19 gezeigt ist. Beispielsweise ist die Position 12 Phenylalanin und die Position 22 Glycin. Falls nichts angegeben ist, liegt der C-Terminus in der herkömmlichen Carboxylform vor.

[0014] In der hierin verwendeten Nomenklatur zur Bezeichnung der GLP-1 Verbindungen wird die substituierende Aminosäure und deren Position vor der Grundstruktur angegeben. Beispielsweise bezeichnet Glu²²-GLP-1(7-37)OH eine GLP-1 Verbindung, worin Glycin, das sich normalerweise an der Position 22 von GLP-1(7-37)OH befindet, durch Glutaminsäure ersetzt wurde und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH bezeichnet eine GLP-1 Verbindung, worin Alanin, das sich normalerweise an der Position 8 befindet und Glycin, das sich normalerweise an der Position 22 von GLP-1(7-37)OH befindet, jeweils durch Valin und Glutaminsäure ersetzt wurden.

[0015] Der N-Terminus einer GLP-1 Verbindung ist im allgemeinen unsubstituiert, kann aber alkyliert oder acyliert sein (vorzugsweise C₁-C₂₀). Der C-Terminus kann unsubstituiert sein, wie bei GLP-1(7-37)OH, mit -NH₂, -NHR oder NRR' amidiert oder mit -OR" verestert sein. R und R' stehen unabhängig für Alkyl oder Acylgruppen (vorzugsweise C₁-C₂₀). R" steht für ein Alkyl (C₁-C₂₀). GLP-1(7-36)NH₂ ist ein Beispiel für eine "amidierte GLP Verbindung". Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben einen C-Terminus, der mit -NH₂ unsubstituiert oder substituiert ist.

[0016] Die hierin beschriebenen GLP-1 Verbindungen sind Analoga von GLP-1(7-36)NH₂ oder GLP-1(7-37)OH. Das Rückgrad für die Analoga enthält eine andere Aminosäure als Alanin an der Position 8 (Position 8 Analoga).

[0017] Die GLP-1 Analoga der vorliegenden Erfindung weisen 2 Veränderungen im Vergleich zu den entsprechenden Aminosäuren bei nativem GLP-1(7-37)OH auf.

[0018] Es wurde festgestellt, dass diese Substitutionen die Neigung von GLP-1 Verbindungen verringern, zu aggregieren und die unlösliche Form zu erzeugen. Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung aggregieren im allgemeinen zumindest fünfmal schneller als GLP-1(7-37)OH, wenn dies untersucht wird, beispielsweise durch den in Beispiel 3 beschriebenen Aggregationstest, vorzugsweise mindestens zwanzigmal langsamer, vorzugsweise mindestens vierzigmal langsamer bevorzugter mindestens etwa fünfzigfach langsamer, noch bevorzugter etwa sechzigfach langsamer und noch bevorzugter zumindest etwa fünfundsechzigfach langsamer.

[0019] Bekannte biologisch aktive GLP-1 Verbindungen werden in US 5 977 071 A von Hoffmann et al, US 5 545 618 A von Buckley et al. und Adelhorst et al., J. Biol. Chem. 269: 6275 (1994) beschrieben.

[0020] Wie hierin verwendet, umfasst der Ausdruck "GLP-1 Verbindung" auch pharmazeutisch annehmbare Salze der hierin beschriebenen Verbindungen. Eine GLP-1 Verbindung dieser Erfindung kann eine ausreichend saure, eine ausreichend basische oder beide funktionelle Gruppen besitzen und demnach mit jeder von mehreren anorganischen Basen und anorganischen und organischen Säuren unter Bildung eines Salzes rea-

gieren. Säuren, die herkömmlich zur Bildung von Säureadditionssalzen verwendet werden, sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen und organischen Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure, p-Bromphenylsulfonsäure, Kohlensäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Essigsäure und dergleichen. Beispiele für solche Salze umfassen Sulfat, Pyrosulfat, Bisulfat, Sulfit, Bisulfit, Phosphat, Monohydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Metaphosphat, Pyrophosphat, Chlorid, Bromid, Iodid, Acetat, Propionat, Decanoat, Caprylat, Acrylat, Formiat, Isobutyrat, Caproat, Heptanoat, Propiolat, Oxalat, Malonat, Succinat, Suberat, Sebacat, Fumarat, Maleat, Butin-1,4-dioat, Hexin-1,6-dioat, Benzoat, Chlorbenzoat, Methylbenzoat, Dinisrobenzoat, Hydroxybenzoat, Methoxybenzoat, Phthalat, Sulfonat, Xylolsulfonat, Phenylacetat, Phenylpropionat, Phenylbutyrat, Citrat, Lactat, γ -Hydroxybutyrat, Glycolat, Tartrat, Methansulfonat, Propansulfonat, Naphthalin-1-sulfonat, Naphthalin-2-sulfonat, Mandelat und dergleichen.

[0021] Basenadditionssalze umfassen die, welche von anorganischen Basen stammen, wie Ammonium- oder Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -bicarbonate und dergleichen. Solche zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salze brauchbaren Basen sind unter anderem Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Kaliumcarbonat und dergleichen.

[0022] Die GLP-1 Verbindungen können zur Behandlung von Individuen mit einer großen Vielzahl an Erkrankungen und Zuständen verwendet werden. Es wird angenommen, dass GLP-1 Verbindungen, einschließlich jener der vorliegenden Erfindung, ihre biologischen Effekte durch die Wirkung an einem Rezeptor ausüben, der als "GLP-1 Rezeptor" bezeichnet wird (siehe US 5 670 360 A von Thorrens). Individuen mit Erkrankungen und/oder Zuständen, die vorzugsweise auf eine GLP-1 Rezeptorstimulation reagieren oder auf die Verabreichung von GLP-1 Verbindungen, können daher mit den GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden. Diese Individuen werden mit "bedürfen einer Behandlung mit GLP-1 Verbindungen" oder "bedürfen einer GLP-1 Rezeptorstimulation" bezeichnet. Umfasst werden Individuen mit nicht-Insulin-abhängigem Diabetes, Insulin-abhängigem Diabetes, Schlaganfall (siehe WO 00 16 797 A von Efendic), Myokardinfarkt (siehe WO 98 08 531 A von Efendic), Obesität (siehe WO 98 19 698 A von Efendic), katabolen Veränderungen nach einer Operation (siehe US 6 006 753 A von Efendic), funktioneller Dyspepsie und irritabilem Darmsyndrom (siehe WO 99 64 060 A von Efendic). Ebenfalls umfasst sind Individuen, die eine prophylaktische Behandlung mit einer GLP-1 Verbindung benötigen, beispielsweise Individuen, die einem Risiko zur Entwicklung von nicht-Insulinabhängigem Diabetes ausgesetzt sind (siehe WO 00 07 617 A). Individuen mit einer gestörten Glucosetoleranz oder gestörtem Glucoseniveau im nüchternen Zustand, Individuen, deren Körpergewicht etwa 25 % über dem normalen Körpergewicht für die Größe und den Körperbau des Individuums liegt, Individuen mit einer partiellen Pankreaektomie, Individuen mit einem oder mehreren Elternteilen mit nicht-Insulinabhängigem Diabetes, Individuen mit Schwangerschaftsdiabetes und Individuen, die eine akute oder chronische Pankreatitis haben, sind einem Risiko ausgesetzt, einen nicht-Insulin-abhängigen Diabetes zu entwickeln.

[0023] Eine "wirksame Menge" einer GLP-1 Verbindung ist die Menge, die zu einem gewünschten therapeutischen und/oder prophylaktischen Effekt ohne der Verursachung von nicht annehmbaren Nebenwirkungen führt, wenn sie einem Individuum verabreicht wird, das einer GLP-1 Rezeptorstimulation bedarf. Ein "gewünschter therapeutischer Effekt" umfasst einen oder mehrere der folgenden: 1) Eine Linderung der mit der Krankheit oder dem Zustand assoziierten Symptome, 2) eine Verzögerung im Einsetzen der mit der Erkrankung oder dem Zustand assoziierten Symptome, 3) eine erhöhte Lebenszeit im Vergleich zur Abwesenheit der Behandlung und 4) eine größere Lebensqualität im Vergleich zur Abwesenheit der Behandlung. Beispielsweise ist die "wirksame Menge" einer GLP-1 Verbindung zur Behandlung von Diabetes die Menge, die zu einer besseren Kontrolle der Blutglucosekonzentration als in Abwesenheit der Behandlung resultieren würde, was zu einer Verzögerung des Einsetzens von diabetischen Komplikationen führt, wie Retinopathie, Neuropathie oder Nierenerkrankung. Eine "wirksame Menge" einer GLP-1 Verbindung zur Prävention von Diabetes ist die Menge, die im Vergleich zur Abwesenheit der Behandlung das Einsetzen von erhöhten Blutglucosespiegeln verzögern würde, welche eine Behandlung mit antihypoglykämischen Arzneimitteln erfordern, wie Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, Insulin und/oder Bisguanidine.

[0024] Eine "wirksame Menge" der an ein Individuum verabreichten GLP-1 Verbindung hängt auch vom Typ und der Schwere der Erkrankung und von den Charakteristiken des Individuums ab, wie allgemeine Gesundheit, Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Toleranz gegenüber Arzneimitteln. Der Fachmann ist in der Lage, geeignete Dosierungen in Abhängigkeit dieser und anderer Faktoren zu bestimmen. Typischerweise kann eine therapeutisch wirksame Menge der GLP-1 Verbindung im Bereich von etwa 0,01 mg pro Tag bis etwa 1000 mg pro Tag für einen Erwachsenen liegen. Vorzugsweise reicht die Dosis von etwa 0,1 mg pro Tag bis etwa 100 mg pro Tag, bevorzugter etwa 1,0 mg/Tag bis etwa 10 mg/Tag.

[0025] Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung können beispielsweise oral, durch nasale Verabreichung, Inhalation oder parenteral verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann beispielsweise eine systemische Verabreichung umfassen, wie durch intramuskuläre, intravenöse, subkutane oder intraperitoneale Injektion. Die GLP-1 Verbindungen können an das Individuum zusammen mit einem annehmbaren pharmazeutischen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff als Teil einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung der oben diskutierten Erkrankungen verabreicht werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann eine Lösung oder, falls sie parenteral verabreicht wird, eine Suspension der GLP-1 Verbindung oder eine Suspension der mit einem divalenten Metallion komplexierten GLP-1 Verbindung sein, wie dies oben beschrieben ist. Geeignete pharmazeutische Träger können inerte Ingredients enthalten, die nicht mit dem Peptid oder dem Peptiderivat wechselwirken. Es können pharmazeutische Standardformulierungstechniken verwendet werden, wie sie in Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA beschrieben sind. Geeignete pharmazeutische Träger zur parenteralen Verabreichung umfassen beispielsweise steriles Wasser, physiologische Kochsalzlösung, bakteriostatische Kochsalzlösung (Kochsalzlösung, die etwa 0,9 mg/ml Benzylalkohol enthält), Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung, Hanks Lösung, Ringer Lactat und dergleichen. Einige Beispiele für geeignete Hilfsstoffe umfassen Lactose, Dextrose, Saccharose, Trehalose, Sorbit und Mannit.

[0026] Ein "Individuum" ist ein Säuger, vorzugsweise ein Mensch, kann aber auch ein Tier sein, beispielsweise Haustiere (beispielsweise Hunde, Katzen und dergleichen), Farmtiere (beispielsweise Kühe, Schafe, Schweine, Pferde und dergleichen) und Labortiere (beispielsweise Ratten, Mäuse, Meerschweinchen und dergleichen).

[0027] Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit einem geeigneten divalenten Metallkation komplexiert werden. Divalente Metallkomplexe der GLP-1 Verbindungen sind im allgemeinen in wässriger Lösung um den physiologischen pH unlöslich. Daher können diese Komplexe subkutan als Suspensionen verabreicht werden und zeigen in vivo eine verringerte Freisetzungsrates, wobei die Wirkungszeit der Verbindung verlängert wird. Beispiele für geeignete divalente Metallkationen umfassen Zn^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} und dergleichen. Zn^{2+} ist bevorzugt.

[0028] Um diese Komplexe zwischen den erfindungsgemäßen GLP-1 Verbindungen und einem divalenten Metallkation zu erhalten wird eine GLP-1 Verbindung in einem geeigneten Puffer und in Gegenwart eines Metallsalzes gelöst. Das Gemisch kann bei Umgebungstemperatur inkubieren, um den Komplex ausfallen zu lassen. Geeignete Puffer sind jene, die das Gemisch in einem pH Bereich von etwa 3,0 bis etwa 9,0 halten und nicht mit der Komplexbildungsreaktion wechselwirken. Beispiele umfassen Phosphatpuffer, Acetatpuffer, Citratpuffer und Goode Puffer, beispielsweise Hepes, Tris und Tris Acetat. Geeignete Metallsalze sind jene, worin das Metall zur Komplexbildung verfügbar ist. Beispiele für geeignete Zinksalze umfassen Zinkchlorid, Zinkacetat, Zinkoxid und Zinksulfat. Vorzugsweise wird ein divalentes kationisches Metallsalz, wie Zinkchlorid, im Überschuss bereitgestellt, um ein molares Verhältnis von bis zu etwa 50 Moleküle eines divalenten Metallkations für jedes Molekül der GLP-1 Verbindung bereitzustellen.

[0029] "Insulinotrope Aktivität" bezieht sich auf die Stimulierung der Insulinsekretion in Reaktion auf erhöhte Glucosespiegel, wobei eine Glucoseaufnahme durch die Zellen verursacht wird und die Serumglucosespiegel verringert werden. Die insulinotrope Aktivität kann durch in der Technik bekannte Verfahren untersucht werden, einschließlich von in vivo Experimenten und in vitro Tests, die die GLP-1 Rezeptorbindungsaktivität oder Rezeptoraktivierung messen, beispielsweise Tests, die die Pankreasinseln oder Insulinomzellen verwenden, wie dies jeweils in EP 0 619 322 A von Gelfand et al und in US 5 120 712 A beschrieben ist.

[0030] Die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mittels Standardverfahren der Festphasenpeptidsynthesetechniken hergestellt werden. Peptidsynthesegeräte sind im Handel erhältlich beispielsweise von Applied Biosystems in Foster City CA. Reagenzien für die Festphasensynthese sind beispielsweise im Handel erhältlich von Midwest Biotech (Fishers, IN). Festphasenpeptidsynthesegeräte können gemäß den Anleitungen des Herstellers zur Blockierung von störenden Gruppen, Schützen der umzusetzenden Aminosäure, Kupplung, Entkupplung und Schützen von nicht reagierten Aminosäuren verwendet werden.

[0031] Typischerweise wird eine α -N-Carbamoyl-geschützte Aminosäure und die N-terminale Aminosäure auf der wachsenden Peptidkette auf einem Harz bei Raumtemperatur in einem inerten Lösemittel, wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Methylenchlorid in Gegenwart von Kupplungsmitteln gekuppelt, wie Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol und einer Base, wie Diisopropylethylamin. Die α -N-Carbamoylschutzgruppe wird vom entstehenden Peptidharz mittels eines Reagenzes, wie Trifluoressigsäure oder Peperidin entfernt und die Kupplungsreaktion wird mit der nächsten gewünschten N-geschützten Aminosäure

wiederholt, die an die Peptidkette angefügt werden soll. Geeignete Aminschutzgruppen sind in der Technik gut bekannt und beispielsweise beschrieben in Green und Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991. Beispiele umfassen t-Butyloxycarbonyl (t-Boc) und Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc).

[0032] Die Peptide werden auch mittels automatisierter Standardfestphasensyntheseprotokolle mittels t-Butoxycarbonyl- oder Fluorenylmethoxycarbonyl- α -amino-säuren mit einem geeigneten Seitenkettenschutz synthetisiert. Nach der Vervollständigung der Synthese werden die Peptide vom Festphasenträger mit gleichzeitiger Seitenkettenschutzgruppenabspaltung unter Verwendung von Standardfluorwasserstoffverfahren abgespalten. Die rohen Peptide werden dann weiter unter Verwendung von Umkehrphasenchromatographie auf Vydac C18 Säulen mittels Acetonitrilgradienten in 0,1 % Trifluoressigsäure (TFA) gereinigt. Um Acetonitril zu entfernen werden die Peptide aus einer Lösung lyophilisiert, die 0,1 % TFA, Acetonitril und Wasser enthält. Die Reinheit kann durch eine analytische Umkehrphasenchromatographie verifiziert werden. Die Identität der Peptide kann mittels Massenspektrometrie verifiziert werden. Die Peptide können in wässrigen Puffern bei neutralem pH solubilisiert werden.

[0033] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, die nicht beschränkend wirken sollen.

Beispiel 1 – Herstellung der GLP-1 Verbindung der vorliegenden Erfindung durch Festphasen t-Boc-Chemie

[0034] Etwa 0,5 bis 0,6 g (0,38–0,45 mmol) Boc-Gly-PAM Harz wird in ein 60 ml Standardreaktionsgefäß gegeben und es werden Doppelkupplungen auf einem Applied Biosystems ABI430A Peptidsynthesegerät ausgeführt. Die folgenden an den Seitenketten geschützten Aminosäuren (2 mmol Kartuschen mit Boc Aminosäuren) werden von Midwest Biotech (Fishers, IN) erhalten und in der Synthese verwendet: Arg-Tosyl (TOS), Asp- δ -Cyclohexylester (CHXL), Glu- δ -Cyclohexylester (CHXL), His-Benzylloxymethyl (BOM), Lys-2-Chlorbenzyloxycarbonyl (2 Cl-Z), Met-Sulfoxid (O), Ser-O-benzylether (OBzl), Thr-O-Benzylether (OBzl), Trp-Formyl (CHO) und Tyr-2-Brombenzyloxycarbonyl (2 Br-Z) und Boc Gly PAM Harz. Trifluoressigsäure (TFA), Diisopropylethylamin (DIEA), 0,5 M Hydroxybenzotriazol (HOBt) in DMF und 0,5 M Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in Dichlormethan werden von PE-Applied Biosystems (Foster City, CA) bezogen. Dimethylformamid (DMF-Burdick und Jackson) und Dichlormethan (DCM-Mallinkrodt) werden von Mays Chemical Co. (Indianapolis, IN) bezogen.

[0035] Es werden Standarddoppelkupplungen entweder mittels symmetrischer Anhydrid- oder HOBt Ester ausgeführt, die beide mittels DCC gebildet werden. Ein zweiter Satz an Doppelkupplungen (ohne TFA Schutzgruppenabspaltung) wird an Trp31, Thr13 und Thr11 ausgeführt. Nach der Vollständigkeit der Synthesen wird die N-terminale Boc Gruppe entfernt und die Peptidylharze werden mit 20 % Piperidin in DMF zur Deformylierung der Trp Seitenkette behandelt. Nach dem Waschen mit DCM wird das Harz in ein Teflon Reaktionsgefäß gegeben und im Vakuum getrocknet.

[0036] Für Analoga, die Met enthalten, wird eine Reduktion auf dem Harz mittels TFA/10 % Dimethylsulfoxid (DMS)/2 % konzentrierte HCl ausgeführt. Die Abspaltungen werden durch Anschließen der Reaktionsgefäße an ein HF (Fluorwasserstoff) Gerät (Penninsula Laboratories) ausgeführt. Es wird 1 ml m-Cresol pro Gramm Harz zugegeben und 10 ml HF (bezogen von AGA, Indianapolis, IN) werden in das vorgekühlte Gefäß gegeben. Es wird 1 ml DMS pro Gramm Harz zugegeben, wenn Methionin vorkommt. Die Reaktionen werden 1 Stunde in einem Eisbad gerührt und das HF wird im Vakuum entfernt. Die Rückstände werden in Ethylether suspendiert und die Feststoffe werden filtriert und mit Ether gewaschen. Jedes Peptid wird in wässriger Essigsäure extrahiert und entweder gefriergetrocknet oder direkt auf eine Umkehrphasensäule aufgetragen.

[0037] Die Reinigungen werden auf einer 2,2 \times 25 cm Vydac C18 Säule in Puffer A (0,1 % Trifluoressigsäure in Wasser, B: 0,1 % TFA in Acetonitril) ausgeführt. Ein Gradient aus 20 % bis 90 % B wird auf einer HPLC (Waters) über 120 Minuten bei 10 ml/Minute gefahren, während das UV bei 280 nm (4,0 A) verfolgt wird und Minutenfraktionen gesammelt werden. Es werden geeignete Fraktionen vereinigt, eingefroren und lyophilisiert. Getrocknete Produkte werden durch HPLC (0,46 \times 15 cm Metasil AQ C18) und MALDI Massenspektrometrie analysiert.

Beispiel 2 – Herstellung der GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch F-Moc-Festphasenchemie

[0038] Etwa 144 mg (50 mmol) Fmoc Gly WANG Harz (bezogen von NovaBiochem, LaJolla, CA) werden in jede programmierte Vertiefung des Reaktionsblocks mit 96 Vertiefungen gegeben und es werden Doppelkupplungen auf einem Advanced Chem Tech 396 Peptidsynthesegerät ausgeführt. Analoga mit einem C-terminalen Amid werden mittels 75 mg (50 μ mol) Rink Amid AM Harz (NovaBiochem, LaJolla, CA) hergestellt.

[0039] Die folgenden Fmoc Aminosäuren werden von Advanced Chem Tech (Louisville, KY), NovaBiochem (LaJolla, CA) und Midwest Bio Tech (Fishers, IN) bezogen: Arg-2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl (Pbf), Asn-Trityl (Trt), Asp- β -t-Butylester (tBu), Glu- δ -t-Butylester (tBu), Gln-Trityl (Trt), His-Trityl (Trt), Lys-t-Butyloxycarbonyl (Boc), Ser-t-Butylether (OtBu), Thr-t-Butylether (OtBu), Trp-t-Butyloxycarbonyl (Boc), Tyr-t-Butylether (OtBu).

[0040] Die Lösemittel Dimethylformamid (DMF-Burdick und Jackson), N-Methylpyrrolidon (NMP-Burdick und Jackson), Dichlormethan (DCM-Mallinkrodt) werden von Mays Chemical Co. (Indianapolis, IN) bezogen.

[0041] Hydroxybenzotriazol (HOBt), Diisopropylcarbodiimid (DIC), Diisopropylethylamin (DIEA) und Piperidin (Pip) werden von Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) bezogen.

[0042] Alle Aminosäuren werden in 0,45 M HOBt in NMP gelöst und es werden durch DIC/HOBt aktivierte Kupplungen für 50 Minuten nach einer Schutzgruppenabspaltung für 20 Minuten mit 20 % Pip/DMF ausgeführt. Jedes Harz wird mit DMF nach Schutzgruppenabspaltungen und Kupplungen gewaschen. Nach der letzten Kupplung und Schutzgruppenabspaltung werden die Peptidylharze mit DCM gewaschen und im Vakuum im Reaktionsblock getrocknet.

[0043] Unter der Reaktions-/Abspaltungsblockanordnung werden 2 ml Reagenz K zu jeder Vertiefung gegeben und die Abspaltungsreaktion wird für 2 Stunden gemischt [Reagenz K = 0,75 g Phenol, 0,5 ml Thioanisol, 0,25 ml Ethandithiol, 0,5 ml Wasser pro 10 ml Trifluoressigsäure (TFA), alle bezogen von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI]. Die TFA Filtrate werden zu 40 ml Ethylether gegeben und die Niederschläge werden für 2 Minuten bei 2000 Upm zentrifugiert. Die Überstände werden dekantiert, die Pellets in 40 ml Ether resuspendiert, erneut zentrifugiert, erneut dekantiert und unter Stickstoff und dann im Vakuum getrocknet.

[0044] 0,3–0,6 mg jedes Produkts werden in 1 ml an 0,1 % TFA/Acetonitril (ACN) gegeben und 20 μ l werden mittels HPLC analysiert [0,46 \times 15 cm Metasil AQ C18, 1 ml/min, 45°C, 214 nM (0,2 A), A = 0,1 % TFA, B = 0,1 % TFA/50 % ACN. Gradient = 50 % B bis 90 % B über 30 Minuten].

[0045] Es werden Reinigungen auf einer 2,2 \times 25 cm Vydac C18 Säule in Puffer A (0,1 % Trifluoressigsäure in Wasser, B: 0,1 % TFA in Acetonitril) ausgeführt. Ein Gradient von 20 % bis 90 % B wird auf einer HPLC (Waters) über 120 Minuten bei 10 ml/Minute ausgeführt, während das UV bei 280 nm (4,0 A) verfolgt wird und Einminutenfraktionen gesammelt werden. Geeignete Fraktionen werden vereinigt, eingefroren und lyophilisiert. Die getrockneten Produkte werden durch HPLC (0,46 \times 15 cm Metasil AQ C18) und MALDI Massenspektrometrie analysiert.

Beispiel 3 – GLP Aggregationstest:

[0046] GLP Peptide der Erfindung werden in Hinblick auf ihr Potential zur Aggregation in Lösung analysiert. Im allgemeinen werden Peptide in Lösung bei erhöhter Temperatur in einem geeigneten Puffer gerührt, während die Trübung bei 350 nm als Funktion der Zeit verfolgt wird. Die Zeit bis zum Einsetzen der Aggregation wird gemessen, um das Potential eines gegebenen GLP Moleküls zu quantifizieren, unter diesen Stressbedingungen zu aggregieren.

Protokoll:

[0047] Eine GLP-1 Verbindung wird zuerst unter alkalischen Bedingungen (pH 10,5) für 30 Minuten gelöst, um jedes voraggregierte Material zu lösen. Die Lösung wird dann auf pH 7,4 eingestellt und filtriert. Genauer gesagt werden 4 mg einer lyophilisierten GLP-1 Verbindung in 3 ml an 10 mM Phosphat/10 mM Citrat gelöst. Der pH wird auf 10,0 bis 10,5 eingestellt und für 30 Minuten gehalten. Die Lösung wird mit HCl auf pH 7,4 eingestellt und durch ein geeignetes Filter filtriert, beispielsweise ein Millex GV Spritzenfilter (Millipore Corporation, Bedford, MA). Diese Lösung wird dann in eine schließliche Probe verdünnt, die 0,3 mg/ml Protein in 10 mM Citrat, 10 mM Phosphat und 150 mM NaCl enthält und auf pH 7,4 bis 7,5 eingestellt ist. Die Probe wird bei 37°C in einer Quartzküvette inkubiert. Alle 5 Minuten wird die Trübung der Lösung bei 350 nm auf einem AVIV Modell 14DS UV-VIS Spektrophotometer (Lakewood, NJ) gemessen. Die Lösung wird für 30 Sekunden vor und während der Messung mittels eines Magnetrührstabs von Starna Cells, Inc. (Atascadero, CA) gerührt. Eine Erhöhung in der OD bei 350 nm zeigt eine Aggregation des GLP-Peptids an. Die Zeit bis zur Aggregation wird durch den Schnittpunkt der linearen Ausgleichgeraden an die Präwachstums- und Wachstumsphase gemäß dem Verfahren von Drake (T. Arvinte, A. Cudd und A.F. Drake (1993), J. Bio. Chem. 268, 6415–6422) abgeschätzt.

[0048] Die Küvette wird zwischen den Experimenten mit einer Sodaseifenlösung gereinigt (beispielsweise Contrad-70).

[0049] Die Ergebnisse für die GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden in Tabelle 1 als die Zeit in Stunden angegeben, die die Verbindung zur Aggregation benötigt. Wie es hierin ersichtlich ist, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen stark erhöhte Aggregationszeiten gegenüber denen im Stand der Technik bekannten GLP-1 Verbindungen.

Beispiel 4 – GLP-1 Rezeptoraktivierung mit den GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0050] Die Fähigkeit der GLP-1 Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Aktivierung des GLP-1 Rezeptors wird mittels in vitro Tests untersucht, wie jene, die jeweils in EP 0 619 322 A von Gelfand et al und US 5 120 712 A beschrieben sind. Die Aktivität dieser Verbindungen relativ zur Aktivität von GLP-1(7-37)OH ist in Tabelle 1 angegeben. Wie es aus diesen Ergebnissen ersichtlich ist, ist die Aktivität der erfindungsgemäßen GLP-1 Verbindungen im allgemeinen genauso gut oder besser als GLP-1(7-37)OH.

Tabelle 1

GLP-1 Verbindung	Aggregation Zeit in Stunden	GLP-1 Rezeptoraktivierung
GLP-1(7-37)OH	1	1,0
Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	72	1,29
Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-36)NH ₂	> 65	1,0

Beispiel 5 – Zinkpräparation der GLP-1 Verbindungen

[0051] Es werden einzelne GLP-1 Verbindungen wie in den Beispielen 1 oder 2 beschrieben hergestellt. 3 mg eines einzelnen lyophilisierten GLP Moleküls werden in 3 ml an 0,1 M HEPES Puffer pH 10,5 gelöst. Der pH der entstehenden Lösung wird dann mit 0,2 N NaOH zwischen 10,0 und 10,5 eingestellt. Die Lösung wird bei Umgebungstemperatur für 30 Minuten gerührt und dann mit 0,2 N HCl auf einen pH von 7,4 eingestellt. Die Lösung wird durch ein geeignetes Spritzenfilter filtriert, beispielsweise ein Millex GV Spritzenfilter (Millipore Corporation, Bedford, MA) und die Konzentration der GLP-1 Verbindung wird durch Messen der Absorption bei 280 nm in einem Spektrophotometer, beispielsweise einem Beckman DU640 abgeschätzt. Die Proteinkonzentration wird dann in HEPES pH 7,4 auf 200 µM eingestellt.

[0052] Die filtrierten GLP-1 Lösungen (100 µl) werden mit 100 µl an 0,1 M HEPES pH 7,4 verdünnt, der verschiedene Mengen an Zinkchlorid in einer ELISA Platte (beispielsweise Falcon Microtest® 96) enthält, was zu 200 µl Lösung führt, die verschiedene Mengen an Zinkchlorid und 100 µM GLP-1 Verbindungen enthält. Diese Lösungen werden bei Umgebungstemperatur (22°C) für 18 Stunden inkubiert und dann beispielsweise in einer Jouan CR412 Zentrifuge mit Mikrotiterplattenadaptoren zentrifugiert. 150 µl der Überstände nach der Zentrifugation werden dann auf eine UV-lesbare ELISA Mikrotiterplatte (beispielsweise Costar UV Platte) überführt und die OD bei 280 nm wird in einem Mikrotiterplattenlesegerät (beispielsweise Molecular Devices Spectramax Plus, Softmax Pro) bestimmt. Die Ergebnisse eines Experiments sind in Tabelle 2 gezeigt. Die A₂₈₀ Werte sind das Ergebnis von zwei unabhängigen Bestimmungen.

Tabelle 2

Molares Zn/GLP-1 Verhältnis	GLP-1(7-37)OH A280	Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH A280
0	0,337	0,295
0,3	0,318	0,291
0,5	0,329	0,292
0,7	0,253	0,293
1	0,148	0,26
2	0,092	0,078
3	0,081	0,052
5	0,074	0,035

[0053] Diese Ergebnisse zeigen, dass nur kleine Mengen an Zink erforderlich sind, einen signifikanten Teil von verschiedenen GLP-1 Verbindungen aus diesen verdünnten Lösungen zu komplexieren und fällen.

Sequenzliste

<110> Eli Lilly and Company

<120> Glucagon-ähnliche Peptid 1 Analoga

<130> X-13989

<160> 53

<170> PatentIn Version 3.0

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (2).. (2)

<223> Xaa an der Position 2 steht für Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser oder Thr,

<220>

<221> Variante

<222> (5).. (5)

<223> Xaa an der Position 5 steht für Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (6).. (6)

<223> Xaa an der Position 6 steht für His, Trp, Phe oder Tyr,

<220>

<221> Variante

<222> (10).. (10)

<223> Xaa an der Position 10 steht für Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu oder Ala,

<220>

<221> Variante

<222> (16).. (16)

<223> Xaa an der Position 16 steht für Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg oder Cys,

<220>

<221> Variante

<222> (17)..(17)

<223> Xaa an der Position 17 steht für His, Asp, Lys, Glu oder Gln,

<220>

<221> Variante

<222> (18)..(18)

<223> Xaa an der Position 18 steht für Glu, His, Ala oder Lys

<220>

<221> Variante

<222> (20)..(20)

<223> Xaa an der Position 20 steht für Asp, Lys, Glu oder His

<220>

<221> Variante

<222> (21)..(21)

<223> Xaa an der Position 21 steht für Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg oder Lys,

<220>

<221> Variante

<222> (25)..(25)

<223> Xaa an der Position 25 steht für Ala, Glu, Asp, Ser oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (27)..(27)

<223> Xaa an der Position 27 steht für Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly oder Glu,

<220>

<221> Variante

<222> (28)..(28)

<223> Xaa an der Position 28 steht für Glu, Lys oder Asp,

<220>

<221> Variante

<222> (29)..(29)

<223> Xaa an der Position 29 steht für Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His oder Glu,

<220>

<221> Variante

<222> (30)..(30)

<223> Xaa an der Position 30 steht für Arg, Glu oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (31)..(31)

<223> Xaa an der Position 31 steht für Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro oder Gly-Pro-NH₂ oder ist deletiert,

<400> 1

His	Xaa	Glu	Gly	Xaa	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	

Xaa	Xaa	Ala	Xaa	Xaa	Phe	Ile	Ala	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	
		20						25					30		

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (2)..(2)

<223> Xaa an der Position 2 steht für Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser oder Thr,

<220>

<221> Variante

<222> (6)..(6)

<223> Xaa an der Position 6 steht für His, Trp, Phe oder Tyr,

<220>

<221> Variante

<222> (10)..(10)

<223> Xaa an der Position 10 steht für Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu oder Ala,

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 steht für Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg oder Cys,

<220>

<221> Variante

<222> (17)..(17)

<223> Xaa an der Position 17 steht für His, Asp, Lys, Glu oder Gln,

<220>

<221> Variante

<222> (20)..(20)

<223> Xaa an der Position 20 steht für Asp, Lys, Glu oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (24)..(24)

<223> Xaa an der Position 24 steht für Arg, Glu, Asp, Ser oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (29)..(29)

<223> Xaa an der Position 29 steht für Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His oder Glu,

<220>

<221> Variante

<222> (31)..(31)

<223> Xaa an der Position 31 steht für Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro oder Gly-Pro-NH₂ oder ist deletiert,

<400> 2

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	

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

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (2)..(2)

<223> Xaa an der Position 2 steht für Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser oder Thr,

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 steht für Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg oder Cys,

<220>

<221> Variante

<222> (17)..(17)

<223> Xaa an der Position 17 steht für His, Asp, Lys, Glu oder Gln,

<220>

<221> Variante

<222> (21)..(21)

<223> Xaa an der Position 21 steht für Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg oder Lys,

<220>

<221> Variante

<222> (24)..(24)

<223> Xaa an der Position 24 steht für Ala, Glu, Asp, Ser oder His,

<220>

<221> Variante

<222> (31)..(31)

<223> Xaa an der Position 31 steht für Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro oder Gly-Pro-NH₂ oder ist deletiert,

<400> 3

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

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (1)..(1)

<223> Xaa an der Position 1 steht für L-Histidin, D-Histidin, Desaminohistidin, 2-Aminohistidin, beta-Hydroxyhistidin, Homohistidin, alpha-Fluormethylhistidin oder alpha-Methylhistidin,

<220>

<221> Variante

<222> (2)..(2)

<223> Xaa an der Position 2 steht für Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser oder Thr,

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 steht für Asp, Glu, Gln, Asp, Lys, Arg oder Cys,

<220>

<221> Variante

<222> (31)..(31)

<223> Xaa an der Position 31 steht für –NH₂ oder Gly,

<400> 4

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

<210> 5

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 5

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

<210> 6

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 6

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

<210> 7

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 7

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

<210> 8

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 8

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

<210> 9

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 9

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

<210> 10

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 10

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

<210> 11

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 11

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

<210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 12

```

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

```

<210> 13

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 13

```

His Val 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
          20          25          30

```

<210> 14

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 14

```

His Gly 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 Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
          20          25          30

```

<210> 15

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 15

```

His Val 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 His
          20          25          30

```

<210> 16

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 16

His	Gly	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	His	
			20					25					30		

<210> 17

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 17

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

<210> 18

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 18

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

<210> 19

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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 Gly
 20 25 30

<210> 20

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 20

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

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

<210> 21

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 21

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

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

<210> 22

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 22

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

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

<210> 23

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 23

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

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

<210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 ist Cysteinsäure,

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 ist Cysteinsäure,

<400> 25

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

<210> 26

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 ist Cysteinsäure,

<400> 26

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

<210> 27

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 27

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

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 28

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

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

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 29

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

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

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 ist Cysteinsäure,

<400> 31

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

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

<210> 32

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 32

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

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

<210> 33

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 33

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

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

<210> 34

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 34

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

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

<210> 35

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 35

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

<210> 36

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 steht für Cysteinsäure

<400> 36

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

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 37

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

<210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 38

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

<210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 39

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

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 40

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

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<221> Variante

<222> (16)..(16)

<223> Xaa an der Position 16 ist Cysteinsäure,

<400> 41

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

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

<210> 42

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 42

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

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

<210> 43

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 43

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

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

<210> 44

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 44

His	Val	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	Glu	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20				25						30		

<210> 45

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<220>

<400> 45

His	Gly	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	Glu	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20				25						30		

<210> 46

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 46

His	Val	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	His	Arg	Gly	
			20				25						30		

<210> 47

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 47

His	Val	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	His	
			20				25						30		

<210> 48

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 48

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

<210> 49

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 49

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

<210> 50

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 50

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

<210> 51

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 51

His	Val	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	Gly	Lys	Arg	Gly
			20					25					30	

<210> 52

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 52

His	Val	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	His
			20					25					30	

<210> 53

<211> 31

<212> PRT

<213> Künstlich

<220>

<223> Synthetisches Konstrukt

<400> 53

His	Gly	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	His
			20					25					30	

Patentansprüche

1. GLP-1 Verbindung, die ausgewählt ist aus: Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID Nr. 5) und Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID Nr. 32).
2. GLP-1 Verbindung nach Anspruch 1, worin die GLP-1 Verbindung mit einem divalenten Metallkation komplexiert ist.
3. GLP-1 Verbindung nach Anspruch 2, worin die GLP-1 Verbindung mit einem divalenten Zinkkation komplexiert ist.
4. GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung als Arzneimittel.
5. GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Behandlung von nicht-Insulin-abhängigem Diabetes.
6. GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der prophylaktischen Behandlung von nicht-Insulin-abhängigem Diabetes.
7. GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung bei der Behandlung von Obesität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, katabolischen Veränderungen nach einer Operation oder irritabilem Darmsyndrom.
8. Verwendung einer GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von nicht-Insulin-abhängigem Diabetes.
9. Verwendung einer GLP-1 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obesität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, katabolischen Veränderungen nach einer Operation oder irritabilem Darmsyndrom.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Fig. 1

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

Val⁸-Glu²²-GLP-1 (7-37)OH