

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

|                                                                                    |                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------|
| (22) Data de pedido: <b>2013.10.08</b>                                             | (73) Titular(es):<br><b>SANOFI</b>                               |           |
| (30) Prioridade(s): <b>2012.10.09 EP 12306232</b><br><b>2013.02.27 EP 13305222</b> | <b>54 RUE LA BOÉTIE 75008 PARIS</b>                              | <b>FR</b> |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2015.08.19</b>                               | (72) Inventor(es):<br><b>TORSTEN HAACK</b>                       | <b>DE</b> |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2017.08.16</b><br><b>224/2017</b>                 | <b>MICHAEL WAGNER</b>                                            | <b>DE</b> |
|                                                                                    | <b>BERND HENKEL</b>                                              | <b>DE</b> |
|                                                                                    | <b>SIEGFRIED STENGELIN</b>                                       | <b>DE</b> |
|                                                                                    | <b>ANDREAS EVERS</b>                                             | <b>DE</b> |
|                                                                                    | (74) Mandatário:<br><b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> |           |
|                                                                                    | <b>RUA CASTILHO Nº 50, 9º ANDAR 1269-163 LISBOA</b>              | <b>PT</b> |

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE EXENDINA-4 COMO DUPLOS AGONISTAS DE GLP1/GLUCAGON**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A DERIVADOS DE EXENDINA-4 E AO SEU USO MÉDICO, POR EXEMPLO, NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DA SÍNDROME METABÓLICA, INCLUINDO DIABETES E OBESIDADE, BEM COMO NA REDUÇÃO DO CONSUMO EXCESSIVO DE ALIMENTOS.

## **RESUMO**

### **"DERIVADOS DE EXENDINA-4 COMO DUPLOS AGONISTAS DE GLP1/GLUCAGON"**

A presente invenção refere-se a derivados de exendina-4 e ao seu uso médico, por exemplo, no tratamento de distúrbios da síndrome metabólica, incluindo diabetes e obesidade, bem como na redução do consumo excessivo de alimentos.

## **DESCRIÇÃO**

### **"DERIVADOS DE EXENDINA-4 COMO DUPLOS AGONISTAS DE GLP1/GLUCAGON"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a análogos peptídicos de exendina-4 que, em contraste com o agonista de GLP-1 puro exendina-4, ativam ambos os recetores de GLP1 e de Glucagon, e ao seu uso médico, por exemplo no tratamento de distúrbios da síndrome metabólica, incluindo diabetes e obesidade, bem como para redução do consumo excessivo de alimentos.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A exendina-4 é um péptido de 39 aminoácidos que é produzido pelas glândulas salivares do monstro de Gila (*Heloderma suspectum*) (Eng, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 267: 7402-05, 1992). A exendina-4 é um ativador do recetor do péptido semelhante a glucagon-1 (GLP-1), embora não ative significativamente o recetor de glucagon.

A exendina-4 partilha muitas das ações glicorreguladoras observadas com GLP-1. Estudos clínicos e não clínicos mostraram que a exendina-4 possui várias propriedades antidiabéticas benéficas, incluindo um aumento da dependência da glicose na síntese e secreção de insulina, supressão dependente da glicose da segregação de glucagon, desaceleração do esvaziamento gástrico, redução da ingestão de alimentos e peso corporal, e um aumento da massa de células beta e marcadores da função das células beta

(Gentilella, R. et al., *Diabetes Obes Metab.*, 11:544-56, 2009; Norris, SL et al., *Diabet Med.*, 26:837-46, 2009; Bunck MC et al., *Diabetes Care.*, 34:2041-7, 2011).

Estes efeitos são benéficos não apenas para diabéticos, mas também para pacientes que sofrem de obesidade. Os pacientes com obesidade apresentam maior risco de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, doenças cardiovasculares e músculo-esqueléticas.

Em relação à GLP-1, a exendina-4 é resistente à clivagem através de dipeptidil-peptidase-4 (DPP4) resultando numa semivida e duração da ação *in vivo* mais longas (Eng J., *Diabetes*, 45 (Supl. 2):152A (resumo 554), 1996).

Contudo, a exendina-4 é quimicamente instável devido à oxidação da metionina na posição 14 (Hargrove, DM et al., *Regul. Pept.*, 141: 113-9, 2007), bem como desamidação e isomerização da asparagina na posição 28 (WO 2004/035623).

A sequência de aminoácidos da exendina-4 é mostrada como SEQ ID NO: 1

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>

A sequência de aminoácidos de GLP-1(7-36)-amida é mostrada como SEQ ID NO: 2

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH<sub>2</sub>

Liraglutido é um análogo de GLP-1 quimicamente modificado comercializado, no qual, entre outras modificações, um ácido gordo está ligado a uma lisina na posição 20 levando a uma duração de ação prolongada (Drucker, DJ et al.,



*Nature Drug Disc. Rev.* 9, 267-268, 2010; Buse, J.B. et al., *Lancet*, 374: 39-47, 2009).

A sequência de aminoácidos do Liraglutido é mostrada como SEQ ID NO: 195.

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK((S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-)EFIAWLVRGRG-OH

Glucagon é um péptido de 29 aminoácidos que é libertado na corrente sanguínea quando a glicose em circulação é baixa. A sequência de aminoácidos do glucagon é mostrada em SEQ ID NO: 3.

HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNT-OH

Durante a hipoglicemia, quando os níveis de glicose no sangue caem abaixo do normal, o glucagon sinaliza o fígado para quebrar glicogénio e libertar glicose, causando um aumento nos níveis de glicose no sangue para alcançar um nível normal. A hipoglicemia é um efeito secundário comum de pacientes tratados com insulina com hiperglicemia (níveis elevados de glicose no sangue) devido a diabetes. Assim, o papel mais predominante do glucagon na regulação da glicose é contrariar a ação da insulina e manter os níveis de glicose no sangue.

Holst (Holst, J.J. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) e Meier (Meier, J.J. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) descrevem que agonistas dos recetores de GLP-1, tais como GLP-1, liraglutido e exendina-4, possuem 3 atividades farmacológicas principais para melhorar o controlo glicémico em pacientes com T2DM através da redução da glicose em jejum e pós-prandial (GJ e GPP): (i) aumento da

segregação de insulina dependente da glicose (primeira e segunda fase melhoradas), (ii) atividade de supressão do glucagon sob condições hiperglicémicas, (iii) atraso da taxa de esvaziamento gástrico resultando em absorção retardada da glicose derivada das refeições.

Pocai *et al.* (Obesity 2012; 20: 1566-1571; Diabetes 2009, 58, 2258) e Day *et al.* (Nat. Chem. Biol. 2009; 5: 749) descrevem que a ativação dupla dos recetores de GLP-1 e glucagon, p. ex. através da combinação das ações de GLP-1 e glucagon numa molécula, leva a um princípio terapêutico com ação antidiabética e um efeito pronunciado de redução do peso.

Péptidos que se ligam e ativam tanto o recetor do glucagon como de GLP-1 (Hjort *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, 269, 30121-30124, 1994; Day JW *et al.*, *Nature Chem. Biol.*, 5: 749-757, 2009) e suprimem o ganho de peso corporal e reduzem a ingestão de alimentos são descritos nos pedidos de patente WO 2008/071972, WO 2008/101017, WO 2009/155258, WO 2010/096052, WO 2010/096142, WO 2011/075393, WO 2008/152403, WO 2010/070251, WO 2010/070252, WO 2010/070253, WO 2010/070255, WO 2011/160630, WO 2011/006497, WO 2011/152181, WO 2011/152182, WO 2011/117415, WO 2011/117416 e WO 2006/134340, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência.

Além disso, péptidos co-agonistas triplos que não só ativam o recetor de GLP-1 e o de glucagon mas também o recetor de GIP são descritos em WO 2012/088116 e por VA Gault *et al.* (*Biochem Pharmacol*, 85, 16655-16662, 2013; *Diabetologia*, 56, 1417-1424, 2013).

Bloom *et al.* (WO 2006/134340) divulgam que péptidos que se ligam e ativam tanto o recetor de glucagon como o de GLP-1 podem ser construídos como moléculas híbridas a partir de glucagon e exendina-4, onde a parte N-terminal (p. ex. os resíduos 1-14 ou 1-24) tem origem em glucagon e a parte C-terminal (p. ex. os resíduos 15-39 ou 25-39) tem origem na exendina-4.

WO 2008/081418 A1 descreve compostos que se dirigem ao recetor da proteína semelhante a glucagon-1, que compreendem conjugados agente de direcionamento ao recetor de GLP-1-ligador ligados a um local de combinação de um anticorpo, bem como utilizações de tais compostos, incluindo métodos para prevenir ou tratar diabetes ou condições relacionadas com diabetes.

WO 2004/035623 A2 divulga composições compreendendo uma exendina-4(1-39) estabilizada e compostos relacionados, que incluem pelo menos um resíduo de aminoácido modificado, particularmente nas posições Gln13, Met14, Trp25 ou Asn28 da molécula de exendina-4(1-39). WO 2004/035623 A2 também se relaciona com métodos de produção e uso de compostos de exendina estabilizados, tais como para o tratamento de diabetes.

WO 2011/024110 A2 descreve agonistas do recetor de GLP-1 para reduzir a invasão por leucócitos de tecidos do sistema nervoso central. O agonista do recetor de GLP-1 descrito pode ser um agonista do recetor de GLP-1 de ocorrência natural, fragmentos ou derivados de uma exendina-4 ou conjugados de anticorpo de agonista do recetor de GLP-1.

WO 2007/139941 A2 refere-se à utilização de moléculas de GLP-1 ou agonistas e análogos destas, e à utilização de moléculas de exendina ou agonistas ou análogos destas, incluindo seus derivados e fragmentos ativos, para a prevenção do tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. São ainda descritas composições e métodos para o tratamento e/ou a prevenção de diabetes mellitus, hiperglicemia, resistência à insulina e obesidade, e para a redução da ingestão de alimentos e supressão do apetite dos sujeitos.

WO 2011/117415 A1 refere-se a análogos de péptidos de glucagon com estabilidade física e solubilidade melhoradas e com um perfil de ação prolongado, à utilização de tais péptidos em terapia e no fabrico de medicamentos, em particular em relação ao tratamento de hiperglicemia, diabetes e obesidade, bem como doenças associadas a hiperglicemia, diabetes e obesidade.

DE Otzen *et al.* (*Biochemistry*, 45, 14503-14512, 2006) divulgam que trechos hidrófobos N e C-terminais estão envolvidos na fibrilhação do glucagon devido à hidrofobicidade e/ou à elevada propensão dos resíduos subjacentes a folha  $\beta$ .

Krstenansky *et al.* (*Biochemistry*, 25, 3833-3839, 1986) mostram a importância dos resíduos 10-13 de glucagon para as suas interações com o recetor e ativação da adenilato-ciclase. Nos derivados de exendina-4 descritos nesta invenção, vários dos resíduos subjacentes são diferentes dos do glucagon. Em particular, os resíduos Tyr10 e Tyr13, que são conhecidos por contribuírem para a fibrilhação do glucagon (DE Otzen, *Biochemistry*, 45, 14503-14512, 2006)

são substituídos por Leu na posição 10 e Gln, um aminoácido polar não aromático, na posição 13, levando a derivados de exendina-4 com propriedades biofísicas potencialmente melhoradas.

Além disso, os compostos desta invenção são derivados da exendina-4 com resíduos acilados de ácidos gordos na posição 14. Esta funcionalização de ácido gordo na posição 14 resulta em derivados de exendina-4 com elevada atividade não apenas no recetor de GLP-1, mas também no recetor de glucagon quando comparado com os derivados de exendina-4 não acilados correspondentes. Além disso, esta modificação resulta num melhor perfil farmacocinético.

Os compostos desta invenção são mais resistentes à clivagem por endopeptidase neutra (NEP) e dipeptidil-peptidase-4 (DPP4), resultando numa semivida e duração da ação *in vivo* mais longas quando comparadas com GLP-1 e glucagon. Além disso, os compostos são estabilizados *versus* outras proteases, entre estas, a catepsina D.

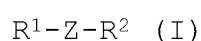
Os compostos desta invenção são de preferência solúveis não apenas a pH neutro, mas também a pH 4,5. Esta propriedade permite potencialmente co-formulação para uma terapia de combinação com uma insulina ou um derivado de insulina e de preferência com uma insulina basal tal como insulina glargina/Lantus®.

#### **BREVE RESUMO DA INVENÇÃO**

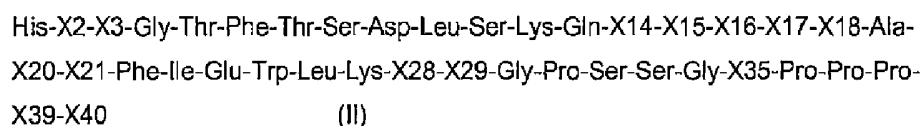
São aqui proporcionados derivados de exendina-4 que ativam potentemente o recetor de GLP1 e de glucagon. Nestes derivados de exendina-4, entre outras substituições, a

metionina na posição 14 é substituída por um aminoácido possuindo um grupo  $\text{-NH}_2$  na cadeia lateral, que é ainda substituído com um resíduo apolar (p. ex. um ácido gordo opcionalmente combinado com um ligador).

A invenção proporciona um composto peptídico possuindo a fórmula (I):



em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (II)



X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, D-Ser e Aib,

X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, His e Gln funcionalizado com  $\alpha$ -amino, em que Gln pode ter uma função por um H do grupo  $\alpha\text{-NH}_2$  ser substituído por alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys, Orn, Dab e Dap, em que o grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por  $\text{-C(O)-R}^5$ ,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, Glu e Lys,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Glu, Gln, Leu, e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, e **Ala**

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg, Lys, e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp, Leu e Glu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Ala e Asp,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala, D-Ala e Thr,

X35 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e **Glu**

X39 representa Ser ou está ausente e

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral tem opcionalmente uma função  $-C(O)-R^5$ , e

$R^5$  é uma porção lipófila selecionada a partir de um grupo hidrato de carbono acíclico linear ou ramificado ( $C_4-C_{30}$ ) saturado ou insaturado, e/ou um grupo cíclico saturado, insaturado ou aromático, em que a porção lipófila pode ser unida ao grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral através de um ligador selecionado a partir de  $(\beta-Ala)_{1-4}$ ,  $(\gamma-Glu)_{1-4}$ ,  $(\epsilon-Ahx)_{1-4}$ , ou  $(GABA)_{1-4}$  em todas as formas estereoisoméricas;

$R^1$  representa o grupo N-terminal do composto peptídico e é selecionado a partir de  $NH_2$  e  $NH_2$  mono ou bifuncionalizado,

$R^2$  representa o grupo C-terminal do composto peptídico e é selecionado a partir de

(i) OH ou OH funcionalizado

(ii)  $NH_2$  ou  $NH_2$  mono ou bifuncionalizado,

ou um sal ou solvato deste.

Os compostos da invenção são agonistas do recetor de GLP-1 e de glucagon tal como determinado pela observação de que são capazes de estimular a formação de AMPc intracelular.

De acordo com outra forma de realização, os compostos da invenção, particularmente com uma lisina na posição 14 que é ainda substituída com um resíduo lipófilo, exibem pelo menos uma atividade relativa de 0,1%, de maior preferência de 0,2%, ainda de maior preferência de 0,3% e ainda de maior preferência de 0,4% em comparação com a de GLP-1(7-36) no recetor de GLP-1. Além disso, os compostos exibem pelo menos uma atividade relativa de 0,1%, de maior preferência de 0,2% ou de 0,3% ou de 0,4% e ainda de maior preferência de 0,5% em comparação com a do glucagon natural no recetor de glucagon.

O termo "atividade" tal como aqui utilizado refere-se de preferência à capacidade de um composto para ativar o recetor de GLP-1 humano e o recetor de glucagon humano. De maior preferência, o termo "atividade" tal como aqui utilizado refere-se à capacidade de um composto para estimular a formação de AMPc intracelular. O termo "atividade relativa", tal como aqui utilizado, entende-se como referindo-se à capacidade de um composto para ativar um recetor numa certa razão em comparação com outro agonista do recetor ou em comparação com outro recetor. A ativação dos recetores pelos agonistas (p. ex. medindo o nível de AMPc) é determinada tal como descrito aqui, p. ex. tal como descrito nos exemplos.

De acordo com uma forma de realização, os compostos da invenção têm uma EC<sub>50</sub> para o recetor de hGLP-1 de 450 pmol ou menos, de preferência de 200 pmol ou menos; de maior



preferência de 150 pmol ou menos, de maior preferência de 100 pmol ou menos, de maior preferência de 90 pmol ou menos, de maior preferência de 80 pmol ou menos, de maior preferência de 70 pmol ou menos, de maior preferência de 60 pmol ou menos, de maior preferência de 50 pmol ou menos, de maior preferência de 40 pmol ou menos, de maior preferência de 30 pmol ou menos, de maior preferência de 25 pmol ou menos, de maior preferência de 20 pmol ou menos, de maior preferência de 15 pmol ou menos, de maior preferência de 10 pmol ou menos, de maior preferência de 9 pmol ou menos, de maior preferência de 8 pmol ou menos, de maior preferência de 7 pmol ou menos, de maior preferência de 6 pmol ou menos, e de maior preferência de 5 pmol ou menos.

De acordo com outra forma de realização, os compostos da invenção têm uma  $EC_{50}$  para o recetor de hGlucagon de 500 pmol ou menos, de preferência de 200 pmol ou menos; de maior preferência de 150 pmol ou menos, de maior preferência de 100 pmol ou menos, de maior preferência de 90 pmol ou menos, de maior preferência de 80 pmol ou menos, de maior preferência de 70 pmol ou menos, de maior preferência de 60 pmol ou menos, de maior preferência de 50 pmol ou menos, de maior preferência de 40 pmol ou menos, de maior preferência de 30 pmol ou menos, de maior preferência de 25 pmol ou menos, de maior preferência de 20 pmol ou menos, de maior preferência de 15 pmol ou menos, de maior preferência de 10 pmol ou menos.

De acordo com outra forma de realização, os compostos da invenção têm uma  $EC_{50}$  para o recetor de hGLP-1 de 450 pmol ou menos, de preferência de 200 pmol ou menos; de maior preferência de 150 pmol ou menos, de maior preferência de 100 pmol ou menos, de maior preferência de 90 pmol ou

menos, de maior preferência de 80 pmol ou menos, de maior preferência de 70 pmol ou menos, de maior preferência de 60 pmol ou menos, de maior preferência de 50 pmol ou menos, de maior preferência de 40 pmol ou menos, de maior preferência de 30 pmol ou menos, de maior preferência de 25 pmol ou menos, de maior preferência de 20 pmol ou menos, de maior preferência de 15 pmol ou menos, de maior preferência de 10 pmol ou menos, de maior preferência de 9 pmol ou menos, de maior preferência de 8 pmol ou menos, de maior preferência de 7 pmol ou menos, de maior preferência de 6 pmol ou menos, e de maior preferência de 5 pmol ou menos, e/ou uma  $EC_{50}$  para o recetor de hGlucagon de 500 pmol ou menos, de preferência de 200 pmol ou menos; de maior preferência de 150 pmol ou menos, de maior preferência de 100 pmol ou menos, de maior preferência de 90 pmol ou menos, de maior preferência de 80 pmol ou menos, de maior preferência de 70 pmol ou menos, de maior preferência de 60 pmol ou menos, de maior preferência de 50 pmol ou menos, de maior preferência de 40 pmol ou menos, de maior preferência de 30 pmol ou menos, de maior preferência de 25 pmol ou menos, de maior preferência de 20 pmol ou menos, de maior preferência de 15 pmol ou menos, de maior preferência de 10 pmol ou menos.

Ainda noutra forma de realização, a  $EC_{50}$  para ambos os recetores, i.e. para o recetor de hGLP-1 e o recetor de hGlucagon, é de 100 pmol ou menos, de maior preferência 90 pmol ou menos, de maior preferência 80 pmol ou menos, de maior preferência 70 pmol ou menos, de maior preferência 60 pmol ou menos, de maior preferência 50 pmol ou menos, de maior preferência 40 pmol ou menos, de maior preferência 30 pmol ou menos, de maior preferência 25 pmol ou menos, de maior preferência 20 pmol ou menos, de maior preferência 15 pmol ou menos, de maior preferência 10 pmol ou menos. A

EC<sub>50</sub> para o recetor de hGLP-1 e o recetor de hGlucagon pode ser determinada tal como descrito nos Métodos aqui e tal como utilizado para gerar os resultados descritos no Exemplo 9.

Os compostos da invenção têm a capacidade de reduzir a passagem intestinal, aumentar o conteúdo gástrico e/ou reduzir a ingestão de alimentos de um paciente. Estas atividades dos compostos da invenção podem ser avaliadas em modelos animais conhecidos do perito e são também aqui descritas nos Métodos. Os resultados de tais experiências são descritos nos Exemplos 11 e 12. Os compostos preferidos da invenção podem aumentar o conteúdo gástrico de ratinhos, de preferência ratinhos NMRI fêmeas, se administrados como uma dose única, de preferência uma dose subcutânea, de 0,02 mg/kg de peso corporal em pelo menos 25%, de maior preferência em pelo menos 30%, de maior preferência em pelo menos 40%, de maior preferência em pelo menos 50%, de maior preferência em pelo menos 60%, de maior preferência em pelo menos 70%, de maior preferência em pelo menos 80%.

De preferência, este resultado é medido 1 h após a administração do respetivo composto e 30 min após a administração de um bolo e/ou reduz a passagem intestinal de ratinhos, de preferência ratinhos NMRI fêmeas, se administrado como uma dose única, de preferência uma dose subcutânea, de 0,02 mg/kg de peso corporal em pelo menos 45%; de maior preferência em pelo menos 50%, de maior preferência em pelo menos 55%, de maior preferência em pelo menos 60%, e de maior preferência em pelo menos 65%; e/ou reduz a ingestão de alimento de ratinhos, de preferência ratinhos NMRI fêmeas, ao longo de um período de 22 h, se administrado como uma dose única, de preferência uma dose

subcutânea de 0,01 mg/kg de peso corporal em pelo menos 10%, de maior preferência 15%, e de maior preferência 20%.

Os compostos da invenção têm a capacidade de reduzir o nível de glicose no sangue, e/ou reduzir os níveis de HbA1c de um paciente. Estas atividades dos compostos da invenção podem ser avaliadas em modelos animais conhecidos do perito e são também aqui descritos nos Métodos. Os resultados de tais experiências são descritos nos Exemplos 14 e 17.

Os compostos preferidos da invenção podem reduzir o nível de glicose no sangue de ratinhos, de preferência ratinhos fêmeas db/db diabéticos deficientes no recetor de leptina ao longo de um período de 24 h, se administrados como uma dose única, de preferência uma dose subcutânea, de 0,01 mg/kg de peso corporal em pelo menos 4 mmol/L; de maior preferência em pelo menos 6 mmol/L, de maior preferência em pelo menos 8 mmol/L. Se a dose for aumentada para 0,1 mg/kg de peso corporal, pode-se observar uma redução mais acentuada dos níveis de glicose no sangue ao longo de um período de 24 h, se administrada como uma dose única, de preferência uma dose subcutânea. De preferência, os compostos da invenção conduzem a uma redução de pelo menos 7 mmol/L; de maior preferência de pelo menos 9 mmol/L, de maior preferência de pelo menos 11 mmol/L. Os compostos da invenção reduzem de preferência o aumento dos níveis de HbA1c de ratinhos ao longo de um período de 4 semanas, se administrados a uma dose diária de 0,01 mg/kg até cerca do valor de ignição.

Os compostos da invenção têm também a capacidade de reduzir o peso corporal de um paciente. Estas atividades dos compostos da invenção podem ser avaliadas em modelos

animais conhecidos do perito e também aqui descritos nos Métodos e nos Exemplos 13 e 16.

Verificou-se que os compostos peptídicos da fórmula (I), particularmente aqueles com uma lisina na posição 14 que é ainda substituída com um resíduo lipófilo, mostraram aumento da ativação do recetor de glucagon em comparação com derivados possuindo a metionina original (da exendina-4) na posição 14. Além disso, a oxidação (*in vitro* ou *in vivo*) da metionina já não é possível.

Numa forma de realização, os compostos da invenção têm uma elevada solubilidade a valores de pH ácidos e/ou fisiológicos, p. ex., a pH 4,5 e/ou a pH 7,4 a 25 °C, noutra forma de realização pelo menos 0,5 mg/mL e numa forma de realização particular pelo menos 1,0 mg/mL.

Além disso, de acordo com uma forma de realização, os compostos da invenção têm de preferência uma elevada estabilidade quando armazenados em solução. Condições de ensaio preferidas para determinar a estabilidade são o armazenamento durante 7 dias a 25 °C em solução a pH 4,5 ou pH 7. A quantidade restante de péptido é determinada por análises cromatográficas como descrito nos Exemplos. De preferência, após 7 dias a 25 °C em solução a pH 4,5 ou pH 7, a quantidade de péptido restante é pelo menos 80%, de maior preferência pelo menos 85%, ainda de maior preferência pelo menos 90% e ainda de maior preferência pelo menos 95%.

De preferência, os compostos da presente invenção compreendem uma porção peptídica Z(II) que é uma sequência linear de 39-40 aminoácidos carboxílicos, particularmente

$\alpha$ -aminoácidos carboxílicos ligados por ligações peptídicas, i.e. carboxamida.

Numa forma de realização,  $R^1$  é selecionado a partir de  $-NH_2$ ,  $-NH[alquilo(C_1-C_5)]$ ,  $-N[alquilo(C_1-C_5)]_2$ ,  $-NH[alquileno(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_8)]$ ,  $NH-C(O)-H$ ,  $NH-C(O)-alquilo(C_1-C_5)$ ,  $NH-C(O)-alquileno(C_0-C_3)-cicloalquilo(C_3-C_8)$ , em que o alquilo ou cicloalquilo é não substituído ou substituído até 5 vezes por  $-OH$  ou halogénio selecionado a partir de F, Cl, Br e I, de preferência F.

Numa forma de realização,  $R^2$  é selecionado a partir de  $-OH$ ,  $-O-alquilo(C_1-C_{20})$ ,  $-O-alquileno(C_0-C_8)-cicloalquilo(C_3-C_8)$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH[alquilo(C_1-C_{30})]$ ,  $-N[(alquiloC_1-C_{30})]_2$ ,  $-NH[alquileno(C_0-C_8)-cicloalquilo(C_3-C_8)]$ ,  $-N[alquileno(C_0-C_8)-cicloalquilo(C_3-C_8)]_2$ ,  $-NH[(CH_2-CH_2-O)_{1-40}-alquilo(C_1-C_4)]$ ,  $-NH-heterociclilo(C_3-C_8)$  ou  $-NH-alquileno(C_0-C_8)-arilo$ , em que o arilo é selecionado a partir de fenilo e naftilo, de preferência fenilo, ou um  $-heterociclilo(C_3-C_8)$  contendo 1 átomo de N e opcionalmente dois heteroátomos adicionais selecionados a partir de O, N ou S, particularmente selecionados a partir de azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo e homopiperidinilo. Além disso, alquilo ou cicloalquilo tal como descrito acima é não substituído ou substituído até 5 vezes por  $-OH$  ou halogénio selecionado a partir de F, Cl, Br e I, de preferência F.

Numa forma de realização, o grupo N-terminal  $R^1$  é  $NH_2$ . Noutra forma de realização, o grupo C-terminal  $R^2$  é  $NH_2$ . Ainda noutra forma de realização, o grupo N-terminal  $R^1$  e o grupo C-terminal  $R^2$  são  $NH_2$ .

Numa forma de realização, a posição X14 representa um resíduo de aminoácido com um grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral funcionalizado, selecionado a partir de Lys, Orn, Dab, ou Dap funcionalizado, de maior preferência Lys funcionalizado, e X40 representa Lys funcionalizado.

Um resíduo de aminoácido com um grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral, i.e. Lys, Orn, Dab ou Dap, pode ser funcionalizado por pelo menos um átomo H do grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral ser substituído por  $\text{-C(O)-R}^5$ , em que  $\text{R}^5$  é uma porção lipófila selecionada a partir de um grupo hidrato de carbono acíclico linear ou ramificado ( $\text{C}_4\text{-C}_{30}$ ) saturado ou insaturado, e/ou um grupo cíclico saturado, insaturado ou aromático, particularmente um grupo mono, bi, ou tricíclico compreendendo 4 a 14 átomos de carbono e 0, 1, ou 2 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, p. ex. ciclo-hexilo, fenilo, bifenilo, cromanilo, fenantrenilo ou naftilo, em que o grupo acíclico ou cíclico pode ser não substituído ou substituído, p. ex. por halogénio,  $\text{-OH}$  e/ou  $\text{CO}_2\text{H}$ .

Grupos mais preferidos  $\text{R}^5$  podem compreender uma porção lipófila, p. ex. um grupo hidrato de carbono acíclico linear ou ramificado ( $\text{C}_{12}\text{-C}_{22}$ ) saturado ou não saturado. A porção lipófila pode ser unida ao grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral através de um ligador em todas as formas estereoisoméricas, i.e. um ligador compreendendo um ou mais, p. ex. 2, grupos ligadores de aminoácidos tais como ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), ácido  $\varepsilon$ -amino-hexanoico ( $\varepsilon\text{-Ahx}$ ),  $\gamma\text{-Glu}$  e/ou  $\beta\text{-Ala}$  selecionado a partir de  $(\beta\text{-Ala})_{1-4}$ ,  $(\gamma\text{-Glu})_{1-4}$ ,  $(\varepsilon\text{-Ahx})_{1-4}$  ou  $(\text{GABA})_{1-4}$ . Numa forma de realização, a porção lipófila é ligada ao grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral através de um ligador. Noutra forma de realização, a porção

lipófila liga diretamente ao grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral. Os grupos ligadores de aminoácidos preferidos são  $\beta$ -Ala,  $\gamma$ -Glu,  $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala e  $\gamma$ -Glu- $\gamma$ -Glu.

Exemplos específicos preferidos para grupos  $-C(O)-R^5$  são listados na seguinte Tabela 1, e são selecionados a partir do grupo consistindo em (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, 4-Hexadecanoilamino-butiril-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, 4-octadecanoilamino-butiril-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, 6-[(4,4-Difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-, Hexadecanoil-, (S)-4-Carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-tetradecanoilamino-butiril-, (S)-4-(11-Benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-docosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butiril-, (S)-4-



Carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-,  
 (S)-4-Carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butiril-, (S)-  
 4-Carboxi-4-icosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-  
 4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-  
 4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-  
 butirilamino)-butiril-, 3-(3-Octadecanoilamino-  
 propionilamino)-propionil-, 3-(3-Hexadecanoilamino-  
 propionilamino)-propionil-, 3-Hexadecanoilamino-propionil-,  
 (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-  
 ((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-tri-hidroxi-  
 8,10,13-trimetil-hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-  
 il)-pentanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-  
 ((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-  
 hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-  
 pentanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((9S,10R)-  
 9,10,16-tri-hidroxi-hexadecanoilamino)-butiril-,  
 Tetradecanoil-, 11-Carboxi-undecanoil-, 11-  
 Benziloxicarbonil-undecanoil-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-  
 carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 6-  
 [Hidroxi-(naftaleno-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 6-  
 [Hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 4-  
 (Naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, 4-(Bifenil-4-  
 sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-  
 carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-  
 butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-  
 4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril-,  
 (S)-4-Carboxi-2-((S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-  
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-  
 butirilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-

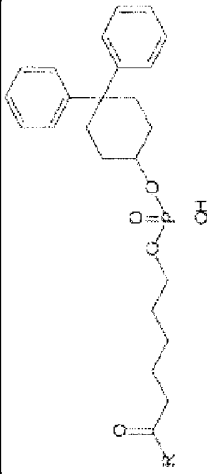
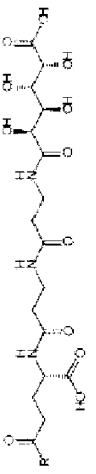
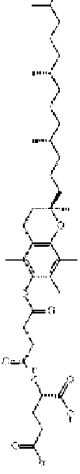
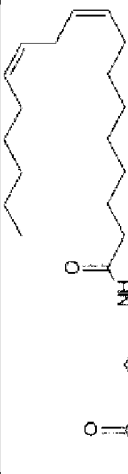
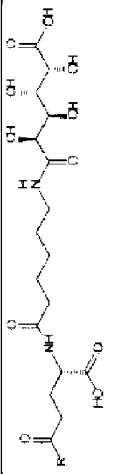
[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-  
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-  
 (2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-  
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-  
 butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-  
 carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-2-{(S)-4-carboxi-2-[2-  
 (2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-  
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-  
 butiril-, (S)-4-Carboxi-2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-  
 carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butiril-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-  
 (17-carboxi-hepta-decanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, 2-(2-{2-[(S)-4-  
 Carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-  
 etoxi}-etoxi)-acetil-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-  
 {(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-  
 nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino)-  
 butirilamino)-butiril-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-  
 (16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-  
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, 2-(2-{2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-  
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetil-(S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-  
 (17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-  
 butirilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-  
 {2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-  
 decanoilamino]-butirilamino}-etoxi)-etoxi]-acetilamino}-  
 etoxi)-etoxi]-acetilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-  
 4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(7-carboxi-  
 heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-  
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-

Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butiril-, e (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butiril-.

Outros preferidos são estereoisómeros, particularmente enantiómeros destes grupos, enantiómeros S ou R. O termo "R" na Tabela 1 pretende significar o local de ligação de -C(O)-R<sup>5</sup> ao esqueleto peptídico, i.e. particularmente o grupo ε-amino de Lys.

Tabela 1

| estrutura | IUPAC                                                                                                             | nome     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|           | (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-                                                                        | γE-x53   |
|           | (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-                                                                        | γE-x70   |
|           | 4-Hexadecanoilamino-butiril-                                                                                      | GABA-x53 |
|           | 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril | GABA-x60 |
|           | 4-octadecanoilamino-butiril-                                                                                      | GABA-x70 |
|           | 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-                                                                             | GABA-x74 |

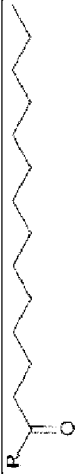
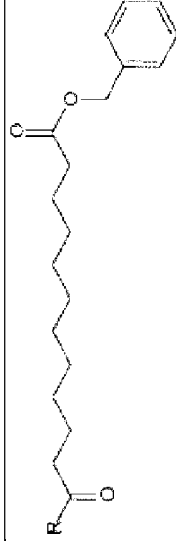
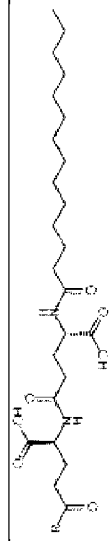
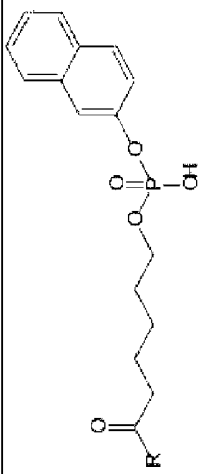
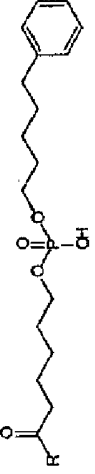
|                                                                                       |                                                                                                                                                     |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 6-[(4,4-Difenil-ciclo-hexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-                                                                                      | Fosfo1 |
|    | Hexadecanoil-                                                                                                                                       | x53    |
|    | (S)-4-Carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butiril-                                                                                            | x52    |
|    | (S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-butirilpropionilamino}-propionilamino}-butiril | γE-x59 |
|    | (S)-4-Carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril                     | γE-x60 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)butiril-                                                                                       | γE-x61 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-                                                                    | γE-x64 |

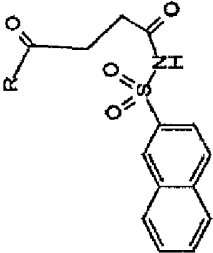
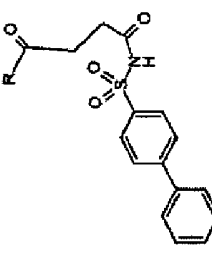
|  |                                                                                                      |        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|  | hexanoilamino]-butiril                                                                               |        |
|  | (S)-4-Carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butiril               | γE-x65 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-tetradecanoilamino-butyiril-                                                         | γE-x69 |
|  | (S)-4-(11-Benziloxycarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butyiril                                      | γE-x72 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil) undecanoilamino]-butiril- | γE-x73 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-                                                  | γE-x74 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butiril-                                                 | γE-x75 |
|  | (S) 4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butyiril-                                                          | γE-x76 |

|  |                                                                           |           |
|--|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
|  | (S)-4-Carboxi-4-docosanoilamino-butiril-                                  | γE-x77    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butiril-                      | γE-x79    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-(4-deciloxy-benzoilamino)-butiril-                        | γE-x80    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[(4'-octytoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-         | γE-x81    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butiril-                       | γE-x82    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-icosanoilamino-butiril-                                   | γE-X95    |
|  | (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butiril- | γE-γE-x53 |

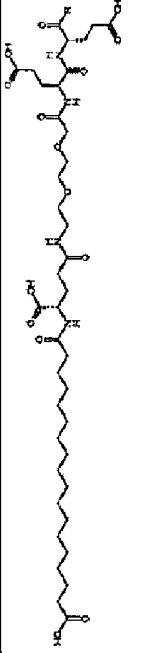
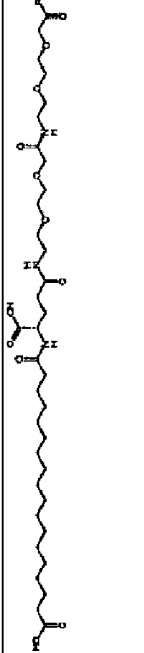
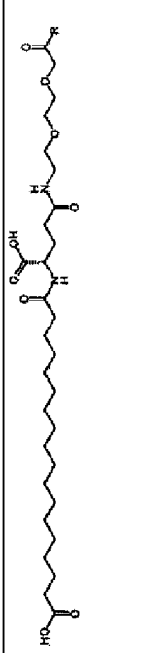
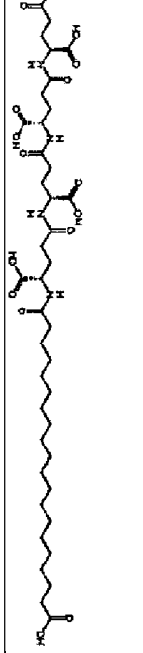
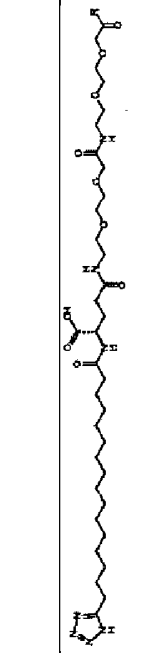
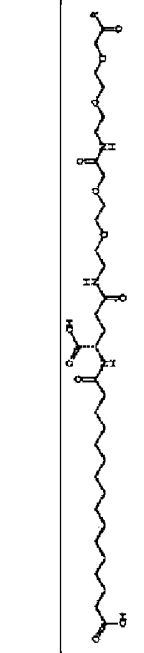
|  |                                                                                                                                                                       |                                |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  | (S)-4-Carboxi-4-(S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-                                                                                              | $\gamma$ E- $\gamma$ E-x70     |
|  | 3-(3-Octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-                                                                                                                     | $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-x70 |
|  | 3-(3-Hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-                                                                                                                     | $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-x53 |
|  | 3-Hexadecanoilamino-propionil-                                                                                                                                        | $\beta$ -Ala-x53               |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)3,7,12-tri-hidroxi-8,10,13-trimetil-hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butiril- | $\gamma$ E-x16                 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butiril-                   | $\gamma$ E-x19                 |

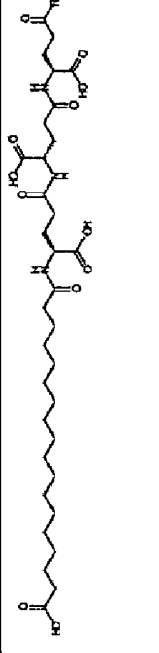
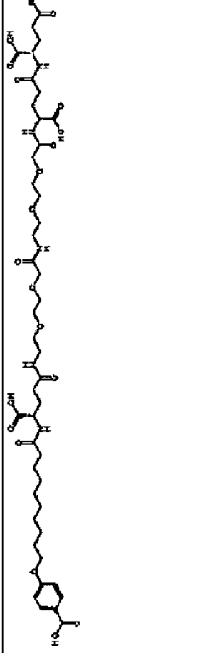
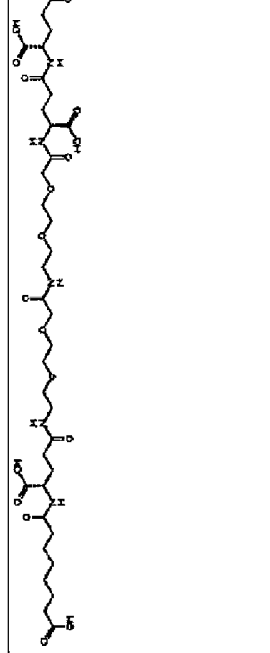
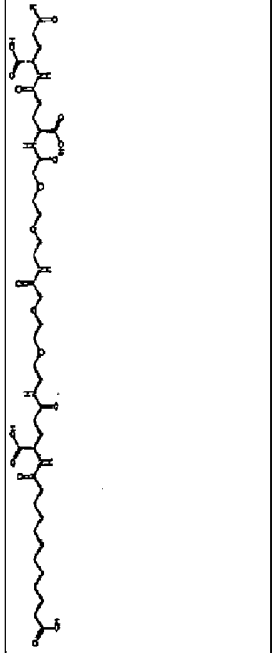
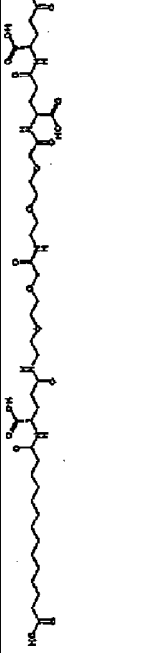


|                                                                                       |                                                                            |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    | (S)-4-Carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-tri-hidroxi-hexadecanoilamino)-butiril-  | γE-x25    |
|    | tetradecanoil-                                                             | x69       |
|    | 11-Carboxi-undecanoil-                                                     | x71       |
|    | 11-Benziloxycarbonil-undecanoil                                            | x72       |
|    | (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililamino)-butiril- | γE-γE-x69 |
|   | 6-[Hidroxi-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxil]-hexanoil-                      | Fosfo2    |
|  | 6-[Hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxil]-hexanoil-                     | Fosfo3    |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                           |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|    | 4-(Naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-                                                                                                                              | Sulfo-<br>namida<br>1 |
|    | 4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-                                                                                                                                | Sulfon<br>amida<br>2  |
|    | (S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-heptadecanoilamino)-etoxi]-etoxi]-acetilamino]-butiril- | x100                  |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[2-(2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butiril                                          | x101                  |



|                                                                                       |                                                                                                                                                    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | (S)-4-Carboxy-2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-butiril                                | x107 |
|    | 2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-acetil                              | x108 |
|    | 2-(2-{2-[(S)-4-Carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil                                                        | x109 |
|    | (S)-4-Carboxy-4-{(S)-4-carboxy-4-{(S)4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino}-butirilamino)-butiril | x110 |
|   | 2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxy-4-(16-1H-tetrazol-5-yl-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-acetil                      | x111 |
|  | 2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-Carboxy-4-(16-carboxy-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-acetil                               | x112 |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                       |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | (S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamoino]-butirilamino)-butiril                                                                | x113 |
|    | (S)-4-Carboxi-4-[(S)4-carboxi-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilamino)-etoxi]-etoxi]-decanoilamino}etoxi]-etoxi]-acetilamino)-butiril | x114 |
|    | (S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril            | x115 |
|   | (S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril          | x116 |
|  | (S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}etoxi)-                                                         | x117 |



De acordo com uma forma de realização,  $-C(O)-R^5$  é selecionado a partir do grupo consistindo em (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo ( $\gamma E-x53$ ), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo ( $\gamma E-x70$ ), 4-hexadecanoilamino-butirilo (GABA-x53), 4-{3-[ (R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril- (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butirilo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo (GABA-x74), 6-[(4,4-Difenil-ciclo-hexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo1), Hexadecanoilo (x53), (S)-4-Carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo (x52), (S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butirilo ( $\gamma E-x59$ ), (S)-4-Carboxi-4-{3-[ (R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butirilo ( $\gamma E-x60$ ), (S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x61$ ), (S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butirilo ( $\gamma E-x64$ ), (S)-4-Carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x65$ ), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilo ( $\gamma E-x69$ ), (S)-4-(11-Benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butirilo ( $\gamma E-x72$ ), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butirilo ( $\gamma E-x73$ ), (S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x74$ ), (S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x75$ ), (S)-4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo ( $\gamma E-x76$ ), (S)-4-Carboxi-4-docosanoilamino-butirilo ( $\gamma E-x77$ ), (S)-4-Carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x79$ ), (S)-4-Carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butirilo ( $\gamma E-x80$ ), (S)-4-Carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-

carbonil)-amino]-butirilo ( $\gamma$ E-x81), (S)-4-Carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butirilo ( $\gamma$ E-x82), (S)-4-Carboxi-4-icosanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x95), (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo ( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53), (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butirilo ( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x70), e 3-(3-Octadecanoilamino-propionilamino)-propionil( $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala-x70).

De acordo com outra forma de realização, -C(O)-R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x70), (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x53), e Hexadecanoilo (x53).

Ainda de acordo com outra forma de realização, -C(O)-R<sup>5</sup> é (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x53).

Nalgumas formas de realização da invenção, a posição X14 e/ou X40 representa Lisina (Lys). De acordo com algumas formas de realização, Lys na posição 14 e opcionalmente na posição 40 é funcionalizado com um grupo -C(O)R<sup>5</sup> tal como descrito acima. Noutras formas de realização, X40 está ausente e X14 é Lys funcionalizado por -C(O)-R<sup>5</sup>, em que R<sup>5</sup> é tal como definido acima. Em particular, X14 é Lys funcionalizado com -C(O)-R<sup>5</sup>, em que -C(O)-R<sup>5</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x53), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo ( $\gamma$ E-x70), 4-hexadecanoilamino-butirilo (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril- (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butirilo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo (GABA-x74), 6-[(4,4-Difenil-ciclo-hexiloxi)-hidroxi-



fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo1), Hexadecanoilo (x53), (S)-4-Carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo (x52), (S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butirilo (γE-x59), (S)-4-Carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butirilo (γE-x60), (S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butirilo (γE-x61), (S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butirilo (γE-x64), (S)-4-Carboxi-4-((2S,3R;4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butirilo (γE-x65), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilo (γE-x69), (S)-4-(11-Benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butirilo (γE-x72), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butirilo (γE-x73), (S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo (γE-x74), (S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butirilo (γE-x75), (S)-4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo (γE-x76), (S)-4-Carboxi-4-docosanoilamino-butirilo (γE-x77), (S)-4-Carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butirilo (γE-x79), (S)-4-Carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butirilo (γE-x80), (S)-4-Carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butirilo (γE-x81), (S)-4-Carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butirilo (γE-x82), (S)-4-Carboxi-4-icosanoilamino-butirilo (γE-x95), (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo (γE-γE-x53), (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butirilo (γE-γE-x70), e 3-(3-Octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo (β-Ala-β-Ala-x70).

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

$R^1$  é  $NH_2$ ,

$R^2$  é  $NH_2$  ou

$R^1$  e  $R^2$  são  $NH_2$ .

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, D-Ser e Aib,

X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, His e Gln funcionalizado com  $\alpha$ -amino, em que Gln pode ser funcionalizado por um H do grupo  $\alpha$ - $NH_2$  ser substituído por alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ),

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys, Orn, Dab e Dap, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por  $-C(O)-R^5$ ,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, Lys e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Glu, Gln, Leu e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg, Lys e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp, Leu e Glu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Asp e Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala, D-Ala e Thr,

X35 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala ou Glu,

X39 é Ser ou está ausente,

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral pode ser funcionalizado por  $\text{-C(O)-R}^5$  e

$\text{-C(O)-R}^5$  é tal como definido acima.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys e Orn, em que o grupo  $\text{-NH}_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por  $\text{-C(O)-R}^5$ ,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg, Lys e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp, Leu e Glu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser e Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala ou Thr,

X35 representa Ala,

X39 é Ser ou está ausente,

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral pode ser funcionalizado por  $-C(O)-R^5$  e

$-C(O)-R^5$  é tal como definido acima.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Lys e Aib.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados a partir de 3-(3-octadecanoilamino-propionil-amino)-propionil-, 4-hexadecanoilamino-butiril-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, 4-octadecanoilamino-butiril-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-

10-enoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril- e (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-,  
 X15 representa Glu,  
 X16 representa Ser,  
 X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln e Lys,  
 X18 representa Ala,  
 X20 representa Gln,  
 X21 representa Asp,  
 X28 representa Ala,  
 X29 representa Gly,  
 X35 representa Ala,  
 X39 é Ser  
 X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos de fórmula (I), em que

X2 representa Aib,  
 X3 representa Gln,  
 X14 representa Lys, em que o grupo -NH<sub>2</sub> da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-

Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- e (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-;

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X18 representa Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly e D-Ala,

X35 representa Ala,

X39 é Ser,

X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-;

X15 representa Asp,

X16 representa Ser,

X17 representa Arg,

X18 representa Arg,

X20 representa Gln,  
 X21 representa Asp,  
 X28 representa Ala,  
 X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly e D-Ala,  
 X35 representa Ala,  
 X39 é Ser,  
 X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa D-Ser,  
 X3 representa Gln,  
 X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetranietil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, 2-((S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butiril-, 2-{(S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butiril-, 2-[(S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butiril-, 2-[(S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butiril-, 2-{(S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butiril-;  
 X15 representa Asp,

X16 representa Ser,  
X17 representa Arg,  
X18 representa Arg,  
X20 representa Gln,  
X21 representa Asp,  
X28 representa Asn,  
X29 representa Gly,  
X35 representa Ala,  
X39 é Ser,  
X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa D-Ser,  
X3 representa Gln,  
X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- ou hexadecanoil-;  
X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu ou Asp,  
X16 representa Ser,  
X17 representa Arg,  
X18 representa Arg,  
X20 representa Gln,  
X21 representa Asp,  
X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu e Asp,  
X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala, D-Ala e Thr,  
X35 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Glu,  
X39 é Ser,



X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa D-Ser,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- ou hexadecanoil-;

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Glu e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Lys e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Asn,

X29 representa Gly,

X35 representa Ala,

X39 é Ser,

X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa D-Ser,

X3 representa Gln,  
X14 representa Orn ou Dab, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-;  
X15 representa Glu,  
X16 representa Ser,  
X17 representa Arg,  
X18 representa Arg,  
X20 representa Gln,  
X21 representa Asp,  
X28 representa Ala,  
X29 representa Gly,  
X35 representa Ala,  
X39 é Ser,  
X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa D-Ser,  
X3 representa Gln,  
X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- ou hexadecanoil-;  
X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,  
X16 representa Ser,  
X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Lys,  
X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,  
X20 representa Gln,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Asn,

X29 representa Gly,

X35 representa Ala,

X39 representa Ser ou está ausente,

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é opcionalmente funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- e

$R^2$  é  $NH_2$ , NH-alquilo( $C_1-C_{18}$ ), que é não substituído ou monossustituído por OH ou substituído 3 vezes por F,  $N[alquilo(C_1-C_6)]_2$ ,  $NH(CH_2-CH_2-O)_{1-24}-alquilo(C_1-C_4)-COOH$ , NH-pirrolidina(N-pirrolidin-1-il-amido), NH-benzil(N-benzil-amido) ou N-morfolino(1-morfolino-4-ilo), particularmente  $NH_2$ ,  $NH-CH_2-CH_3$ ,  $NH-(CH_2)_2-CH_3$ ,  $NH-C(CH_3)_3$ ,  $NH-CH_2-CF_3$ ,  $NH-(CH_2)_{12}-OH$ ,  $NH-(CH_2)_{13}-CH_3$ ,  $NH-(CH_2)_{14}-CH_3$ ,  $NH-(CH_2)_{15}-CH_3$ ,  $NH-(CH_2)_{17}-CH_3$ ,  $NH(CH_2-CH_2-O)_4-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $NH(CH_2-CH_2-O)_{24}-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $NH-N(CH_2)_4$ ,  $NH-CH_2-C_6H_5$ ,  $N(CH_2-CH_2)_2O$ .

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos, em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, D-Ser e Aib,

X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, His, Asn e Gln  $N^\alpha$ -metilado [ $Gln(\alpha-NHCH_3)$ ],

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- ou hexadecanoil-;

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,  
X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Lys,  
X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Glu,  
X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,  
X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg e Aib,  
X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,  
X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Asn,  
X29 representa Gly,  
X35 representa Ala,  
X39 é Ser,  
X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos de fórmula (I), em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, D-Ser e Aib,  
X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, His e Gln N<sup>α</sup>-metilado [Gln ( $\alpha$ -NHCH<sub>3</sub>)],  
X14 representa Lys, em que o grupo -NH<sub>2</sub> da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- ou hexadecanoil-;  
X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,  
X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Lys,

X17 representa Arg,  
X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,  
X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Aib,  
X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,  
X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Asn,  
X29 representa Gly,  
X35 representa Ala,  
X39 é Ser,  
X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de compostos de fórmula (I), em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,  
X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e His,  
X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi hexadecanoilamino-butililamino)-butilil-, ou (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-;  
X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,  
X16 representa Glu,  
X17 representa Glu,  
X18 representa Ala,  
X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Lys,

X21 representa Leu,  
 X28 representa Ala,  
 X29 representa Gly,  
 X35 representa Ala,  
 X39 é Ser,  
 X40 está ausente.

Ainda outra forma de realização preferida refere-se a um grupo de compostos em que

X40 está ausente.

Ainda outra forma de realização preferida refere-se a um grupo de compostos, em que o Lys funcionalizado na posição 14 é funcionalizado no seu grupo  $\varepsilon$ -amino com  $-C(O)-R^5$ , e  $C(O)-R^5$  é (S)-4-carboxi-4-hexadecanoil-amino-butiril, (S)-4-carboxi-4-octadecanoil-amino-butirilo, hexadecanoilo ou octadecanoilo.

Ainda uma outra forma de realização preferida refere-se a um grupo de compostos em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Aib e D-Ser;

X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e His;

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados a partir de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoil-amino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-octadecanoil-amino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoil-amino-butiril-amino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoil-amino-butiril-amino)-butiril-, 3-(3-

Octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-(3-Hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, (S)-4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, 4-Hexadecanoilamino-butiril- e 4-octadecanoilamino-butiril-,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu;

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu;

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln, Lys, e Leu;

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala;

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Aib e Lys;

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu;

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Ser, Aib, Ala e Arg;

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Thr, Ala e D-Ala;

X35 representa Ala;

X39 representa Ser e

X40 está ausente.

Ainda uma outra forma de realização preferida refere-se a um grupo de compostos em que

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Aib e D-Ser;

X3 representa Gln;

X14 representa Lys, em que o grupo -NH<sub>2</sub> da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados

a partir de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoil-amino-butiril,  
(S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril, hexadecanoil  
e octadecanoil;

X15 representa Glu;

X16 representa Ser;

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a  
partir de Arg, Gln e Lys;

X18 representa Ala;

X20 representa Gln;

X21 representa Asp;

X28 representa Ala;

X29 representa Gly;

X35 representa Ala;

X39 representa Ser e

X40 está ausente.

Uma outra forma de realização refere-se a um grupo de  
compostos, em que

X2 representa Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia  
lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-  
Carboxi-4-henicosanoilamino-butiril- e (S)-4-Carboxi-4-  
octadecanoilamino-butiril-;

X15 representa Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a  
partir de Lys e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a  
partir de Arg e Glu,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a  
partir de Ala e Arg,



X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa Ala,

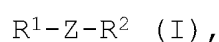
X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly e D-Ala,

X35 representa Ala,

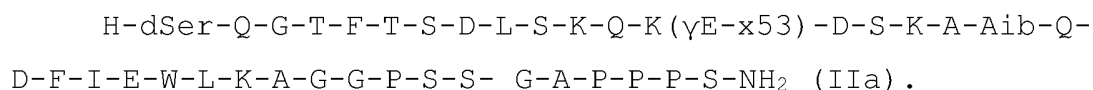
X39 é Ser,

X40 está ausente.

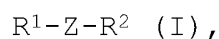
Numa forma de realização, a invenção proporciona um composto peptídico possuindo a fórmula (I):



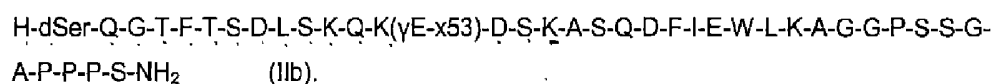
em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (IIa)



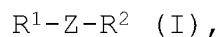
Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto peptídico possuindo a fórmula (I):



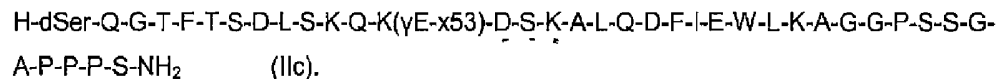
em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (IIb)



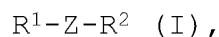
Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto peptídico possuindo a fórmula (I):



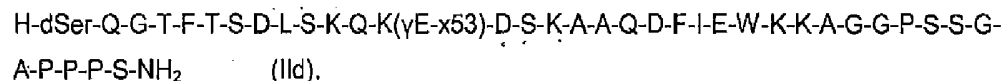
em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (IIc)



Noutra forma de realização, a invenção proporciona um composto peptídico possuindo a fórmula (I):



em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (IIId)



Exemplos específicos de compostos peptídicos da invenção são os compostos de SEQ ID NO: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181 bem como sais e solvatos destes.

Outros exemplos específicos de compostos peptídicos da invenção são os compostos de SEQ ID NO: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181 e 196-205, 207-223 bem como sais e solvatos destes.

Outros exemplos específicos de compostos peptídicos da invenção são os compostos de SEQ ID NO: 7, 22, 24-31, 34-39, 44-48, 86, 97, 123-124, 130-159, 164, 166, 173-176, bem como sais e solvatos destes.

Outros exemplos específicos de compostos peptídicos de fórmula (I) são os compostos de SEQ ID NO: 7, 22, 24-31,

34-39, 44-48, 86, 97, 123-124, 130-159, 164, 166, 173-176, 196-205, 207-223, 226-229 bem como sais e solvatos destes.

Nalgumas formas de realização, o composto da invenção é selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs.: 25, 31, 133, 148, 153, 155 e 158. Noutras formas de realização, o composto da invenção é selecionado a partir do grupo consistindo em SEQ ID NOs.: 209, 210, 211, 212 e 213.

De acordo com uma forma de realização particular, o composto da invenção é representado por SEQ ID NO.: 97 (ver Tabela 10). Noutra forma de realização particular, o composto de fórmula (I) é representado por SEQ ID NO.: 24 (ver Tabela 10).

Em certas formas de realização, i.e. quando o composto de fórmula (I) compreende resíduos de aminoácidos geneticamente codificados, a invenção proporciona ainda um ácido nucleico (que pode ser ADN ou ARN) codificando o referido composto, um vetor de expressão compreendendo um tal ácido nucleico e uma célula hospedeira contendo um tal ácido nucleico ou vetor de expressão.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo um composto da invenção em mistura com um transportador. Em formas de realização preferidas, a composição é uma composição farmacêuticamente aceitável e o transportador é um transportador farmacêuticamente aceitável. O composto da invenção pode estar na forma de um sal, p. ex. um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, p. ex. um hidrato. Ainda noutro aspeto, a presente invenção

proporciona uma composição para utilização num método de tratamento médico, particularmente em medicina humana.

Em certas formas de realização, o ácido nucleico ou o vetor de expressão podem ser utilizados como agentes terapêuticos, p. ex. em terapia génica.

Os compostos de fórmula (I) são adequados para aplicação terapêutica sem um agente terapeuticamente eficaz adicional. Noutras formas de realização, no entanto, os compostos são utilizados em conjunto com pelo menos um agente terapeuticamente ativo adicional, tal como descrito em "terapia de combinação".

Os compostos de fórmula (I) são particularmente adequados para o tratamento ou a prevenção de doenças ou distúrbios causados por, associados a e/ou acompanhados de perturbações no metabolismo de hidratos de carbono e/ou lípidos, p. ex. para o tratamento ou a prevenção de hiperglicemia, diabetes tipo 2, deficiente tolerância à glicose, diabetes tipo 1, obesidade e síndrome metabólica. Além disso, os compostos da invenção são particularmente adequados para o tratamento ou a prevenção de doenças degenerativas, particularmente doenças neurodegenerativas.

Os compostos descritos encontram utilização, *inter alia*, na prevenção do aumento de peso ou na promoção da perda de peso. Por "prevenção" entenda-se inibição ou redução quando comparado com a ausência de tratamento e não se destina necessariamente a implicar a cessação completa de um distúrbio.

Os compostos da invenção podem causar uma diminuição na ingestão de alimentos e/ou um aumento no gasto de energia, resultando no efeito observado sobre o peso corporal.

Independentemente do seu efeito sobre o peso corporal, os compostos da invenção podem ter um efeito benéfico sobre os níveis de colesterol em circulação, sendo capazes de melhorar os níveis lipídicos, particularmente os níveis de LDL, bem como de HDL (p. ex., aumento da razão HDL/LDL).

Assim, os compostos da invenção podem ser utilizados para terapia direta ou indireta de qualquer condição causada ou caracterizada por excesso de peso corporal, tal como o tratamento e/ou a prevenção de obesidade, obesidade mórbida, inflamação ligada a obesidade, doença da vesícula biliar relacionada com obesidade, apneia do sono induzida por obesidade. Eles podem também ser usados para tratamento e prevenção da síndrome metabólica, diabetes, hipertensão, dislipidemia aterogénica, aterosclerose, arteriosclerose, doença cardíaca coronária ou acidente vascular cerebral. Os seus efeitos nestas condições podem resultar ou estar associados ao seu efeito sobre o peso corporal, ou podem ser independentes.

Utilizações médicas preferidas incluem o atraso ou a prevenção da progressão da doença em diabetes tipo 2, tratamento da síndrome metabólica, tratamento de obesidade ou prevenção de excesso de peso, para diminuição da ingestão de alimentos, aumento do gasto energético, redução do peso corporal, atraso da progressão da tolerância à glicose deficiente (IGT) para diabetes tipo 2; atraso da progressão de diabetes tipo 2 para diabetes requerendo insulina; regulação do apetite; indução de saciedade;

prevenção da recuperação de peso após perda de peso bem-sucedida; tratamento de uma doença ou um estado relacionado com excesso de peso ou obesidade; tratamento de bulimia; tratamento de compulsão alimentar; tratamento de aterosclerose, hipertensão, diabetes tipo 2, IGT, dislipidemia, doença cardíaca coronária, esteatose hepática, tratamento de intoxicação por beta-bloqueantes. É também divulgado um uso para inibição da motilidade do trato gastrointestinal, útil em conexão com investigações do trato gastrointestinal usando técnicas tais como varrimento de raios-X, TC e RMN.

Outras utilizações médicas preferidas incluem tratamento ou prevenção de distúrbios degenerativos, particularmente distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, ataxia, p. ex. ataxia espinocerebelosa, doença de Kennedy, distrofia miotônica, demência dos corpos de Lewy, atrofia multi-sistêmica, esclerose lateral amiotrófica, esclerose lateral primária, atrofia muscular espinal, doenças associadas a priões, p. ex. doença de Creutzfeldt-Jacob, esclerose múltipla, telangiectasia, doença de Batten, degeneração corticobasal, degeneração combinada subaguda da medula espinal, Tabes dorsalis, doença de Tay-Sachs, encefalopatia tóxica, doença de Refsum infantil, doença de Refsum, neuroacantocitose, doença de Niemann-Pick, doença de Lyme, doença de Machado-Joseph, doença de Sandhoff, síndrome de Shy-Drager, síndrome de *wobbly hedgehog*, proteopatia, angiopatia  $\beta$ -amilóide cerebral, degeneração de células ganglionares da retina em glaucoma, sinucleinopatias, tauopatias, degeneração lobar frontotemporal (FTLD), demência, síndrome de cadasil, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, doença de

Alexander, seipinopatias, neuropatia amiloidótica familiar, amiloidose senil sistêmica, serpinopatias, amiloidose AL (cadeia leve) (amiloidose sistêmica primária), amiloidose AH (cadeia pesada), amiloidose AA (secundária), amiloidose mediana aórtica, amiloidose ApoAI, amiloidose ApoAII, amiloidose ApoAIV, amiloidose familiar de tipo finlandês (FAF), amiloidose de Lisozima, amiloidose de Fibrinogênio, amiloidose de Diálise, miosite/miopatia de corpos de inclusão, Cataratas, Retinite pigmentosa com mutações de rodopsina, carcinoma medular da tireoide, amiloidose auricular cardíaca, prolactinoma pituitário, Distrofia corneana reticular hereditária, Amiloidose do líquen cutâneo, corpos de Mallory, amiloidose de lactoferrina da córnea, proteinose alveolar pulmonar, amiloide de tumor odontogênico (Pindborg), fibrose quística, anemia falciforme ou miopatia de doença crítica (CIM).

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

### Definições

As sequências de aminoácidos da presente invenção contêm os códigos convencionais de uma letra e de três letras para aminoácidos de ocorrência natural, bem como os códigos de três letras geralmente aceites para outros aminoácidos, tais como Aib (ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico), Orn (ornitina), Dab (ácido 2,4-diaminobutírico), Dap (ácido 2,3-diaminopropiônico), Nle (norleucina), GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) ou Ahx (ácido  $\epsilon$ -amino-hexanoico).

O termo "exendina-4 nativa " refere-se à exendina-4 nativa possuindo a sequência HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 1).

A invenção proporciona compostos peptídicos tal como definidos acima.

Os compostos peptídicos da presente invenção compreendem um esqueleto linear de ácidos aminocarboxílicos ligados por péptido, i.e., ligações carboxamida. De preferência, os ácidos aminocarboxílicos são ácidos  $\alpha$ -aminocarboxílicos e de maior preferência ácidos L- $\alpha$ -aminocarboxílicos, a menos que indicado em contrário. Os compostos peptídicos compreendem de preferência uma sequência de esqueleto de 39-40 ácidos aminocarboxílicos.

Os compostos peptídicos podem ser funcionalizados (ligados covalentemente) com porções químicas no seu terminal N, terminal C e pelo menos numa cadeia lateral. O terminal N do composto peptídico pode ser não modificado, i.e. um grupo  $\text{NH}_2$  ou um grupo  $\text{NH}_2$  mono ou bifuncionalizado.

No terminal C, os compostos peptídicos podem ser não modificados, i.e. ter um grupo OH, ou ser modificados, p. ex. com grupo OH funcionalizado ou um grupo  $\text{NH}_2$  ou um grupo  $\text{NH}_2$  monofuncionalizado ou bifuncionalizado tal como descrito acima (ver R).

O termo "alquilo", tal como aqui utilizado, refere-se a radicais de hidrato de carbono saturados, monovalentes. Os grupos alquilo podem ser lineares, i.e. de cadeia linear, ou ramificados.

O termo "alcanodiilo" ou "alquileno", tal como aqui utilizado, refere-se a radicais de hidrato de carbono saturados, bivalentes. Tanto quanto aplicável, as explicações anteriores relativas a grupos alquilo aplicam-



se de forma correspondente a grupos alcanodiilo, que podem ser assim igualmente lineares e ramificados. Exemplos de grupos alquilo bivalentes são  $-\text{CH}_2-$  (= metileno),  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

O termo "cicloalquilo", tal como aqui utilizado, a menos que indicado em contrário, refere-se à um radical monovalente de um sistema de anéis de hidrato de carbono saturado ou parcialmente saturado, que pode ser monocíclico. Exemplos de grupos cicloalquilo são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclo-octilo.

O termo "heterocicloalquilo" ou "heterociclilo", tal como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, refere-se a um cicloalquilo tal como definido acima, em que 1, 2 ou 3 átomos de carbono são substituídos por átomos de azoto, oxigénio ou enxofre, desde que o sistema heterocicloalquilo seja estável e adequado como subgrupo para o fim desejado do composto da fórmula (I), tal como utilização como substância fármaco. Dependendo da definição do respetivo grupo heterocíclico, numa forma de realização da invenção, o número de heteroátomos do anel que podem estar presentes num grupo heterocíclico, independentemente do número de heteroátomos do anel em qualquer outro grupo heterocíclico, é 1, 2, 3 ou 4, noutra forma de realização 1, 2 ou 3, noutra forma de realização 1 ou 2, noutra forma de realização 2, noutra forma de realização 1, em que os heteroátomos do anel podem ser idênticos ou diferentes. O grupo heterocicloalquilo pode ser ligado através de qualquer átomo de carbono do anel ou átomo de azoto do anel saturado.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos peptídicos da presente invenção possuem pelo menos uma modificação numa das cadeias laterais.

Para evitar dúvidas, nas definições aqui proporcionadas é geralmente pretendido que a sequência da porção peptídica (II) difira da exendina-4 nativa pelo menos numa das posições que são indicadas para permitir variação. Os aminoácidos dentro da porção peptídica (II) podem ser considerados como numerados consecutivamente de 0 a 40 na direção convencional do terminal N para o terminal C. A referência a uma "posição" na porção peptídica (II) deve ser entendida em conformidade, tal como a referência a posições dentro da exendina-4 nativa e outras moléculas.

Os resíduos de aminoácidos na posição 14 e opcionalmente na posição 40, possuindo uma cadeia lateral com um grupo  $-NH_2$ , p. ex. Lys, Orn, Dab ou Dap são conjugados com um grupo funcional, p. ex. grupos acilo. Assim, um ou mais aminoácidos selecionados dos péptidos na presente invenção, possuem uma ligação covalente nas suas cadeias laterais. Nalguns casos, estas ligações podem ser lipófilas. Estas ligações da cadeia lateral lipófilas têm o potencial de reduzir a eliminação *in vivo* dos péptidos, aumentando assim suas semividas *in vivo*.

A ligação lipófila consiste numa porção lipófila que pode ser uma porção acíclica ramificada ou não ramificada, alifática ou insaturada ( $C_4$ - $C_{30}$ ) e/ou uma porção cíclica selecionada a partir de um ou vários homociclos ou heterociclos alifáticos ou insaturados, homociclos ou heterociclos aromáticos condensados ou não condensados,

ligações éter, ligações não saturadas e substituintes, p. ex. grupos hidroxilo e/ou carboxilo. A porção lipófila pode ser unida ao péptido através de uma ligação amida no caso de aminoácidos possuindo um grupo amino na sua cadeia lateral.

Exemplos não limitativos de porções lipófilas que podem ser ligadas a cadeias laterais de aminoácidos incluem ácidos gordos, p. ex. ácidos gordos C<sub>8-30</sub> tais como ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico e ácido oleico e/ou grupos cíclicos tal como descrito acima ou derivados destes.

Pode haver um ou vários ligadores entre o aminoácido do péptido e a ligação lipófila. Exemplos não limitativos desses ligadores são  $\beta$ -alanina, ácido  $\gamma$ -glutâmico, ácido  $\gamma$ -aminobutírico e/ou ácido  $\varepsilon$ -amino-hexanoico ou dipéptidos, tais como  $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala e/ou  $\gamma$ -Glu- $\gamma$ -Glu em todas as suas formas estereoisoméricas (enantiómeros S e R).

Assim, um exemplo não limitativo de uma ligação de cadeia lateral é o ácido palmítico que está ligado covalentemente ao grupo  $\alpha$ -amino do ácido glutâmico formando uma ligação amida. O grupo  $\gamma$ -carboxilo deste ácido glutâmico substituído pode formar uma ligação amida com o grupo amino da cadeia lateral de uma lisina dentro do péptido.

Noutro aspeto, a presente invenção proporciona uma composição compreendendo um composto da invenção tal como aqui descrito, ou um sal ou solvato deste, em mistura com um transportador.

A invenção proporciona também a utilização de um composto da presente invenção para utilização como medicamento,

particularmente para o tratamento de uma condição tal como descrito abaixo.

A invenção proporciona também uma composição em que a composição é uma composição farmacologicamente aceitável, e o transportador é um transportador farmacologicamente aceitável.

### Síntese peptídica

O perito é consciente de uma variedade de métodos diferentes para preparar péptidos que são descritos nesta invenção. Estes métodos incluem, mas não estão limitados a, abordagens sintéticas e expressão génica recombinante. Assim, uma maneira de preparar esses péptidos é a síntese em solução ou num suporte sólido e posterior isolamento e purificação. Uma maneira diferente de preparar os péptidos é expressão génica numa célula hospedeira na qual foi introduzida uma sequência de ADN codificando o péptido. Alternativamente, a expressão génica pode ser alcançada sem utilização de um sistema celular. Os métodos descritos acima podem também ser combinados de qualquer maneira.

Um modo preferido para preparar os péptidos da presente invenção é síntese em fase sólida numa resina adequada. A síntese peptídica em fase sólida é uma metodologia bem estabelecida (ver por exemplo: Stewart e Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", Pierce Chemical Co., Rockford, III., 1984; E. Atherton e R. C. Sheppard, "Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach", Oxford-IRL Press, New York, 1989). A síntese em fase sólida é iniciada através da ligação de um aminoácido protegido N-terminalmente com o seu terminal carboxilo a um suporte

sólido inerte possuindo um ligador clivável. Este suporte sólido pode ser qualquer polímero que permita o acoplamento do aminoácido inicial, p. ex., uma resina de tritilo, uma resina de clorotritilo, uma resina de Wang ou uma resina de Rink em que a ligação do grupo carboxilo (ou carboxamida para a resina de Rink) à resina é sensível a ácido (quando é usada a estratégia de Fmoc). O suporte de polímero deve ser estável nas condições utilizadas para desproteger o grupo  $\alpha$ -amino durante a síntese peptídica.

Depois do primeiro aminoácido ter sido acoplado ao suporte sólido, o grupo protetor  $\alpha$ -amino deste aminoácido é removido. Os aminoácidos protegidos remanescentes são então acoplados um a seguir ao outro pela ordem representada pela sequência peptídica utilizando reagentes de acoplamento de amida apropriados, por exemplo BOP (benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio), HBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urônio), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio) ou DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida)/HOBt (1-hidroxibenzotriazol), onde BOP, HBTU e HATU são utilizados com bases de amina terciária. Alternativamente, o terminal N libertado pode ser funcionalizado com grupos diferentes de aminoácidos, por exemplo ácidos carboxílicos, etc.

Geralmente, os grupos de cadeia lateral reativos dos aminoácidos são protegidos com grupos de bloqueio adequados. Estes grupos de proteção são removidos após os péptidos desejados serem montados. Eles são removidos concomitantemente com a clivagem do produto desejado da resina nas mesmas condições. Os grupos de proteção e os procedimentos para a introdução de grupos de proteção podem ser verificados em "Protective Groups in Organic

Synthesis", 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., Wiley & Sons (New York: 1999).

Nalguns casos pode ser desejável ter grupos de proteção da cadeia lateral que possam ser removidos seletivamente enquanto outros grupos de proteção da cadeia lateral permanecem intatos. Neste caso, a funcionalidade libertada pode ser seletivamente funcionalizada. Por exemplo, uma lisina pode ser protegida com um grupo de proteção ivDde (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603) que é sensível a uma base muito nucleófila, por exemplo hidrazina a 4% em DMF (dimetilformamida). Assim, se o grupo amino N-terminal e todas as funcionalidades da cadeia lateral estiverem protegidos com grupos protetores sensíveis a ácido, o grupo ivDde ([1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hex-1-ilideno)-3-metilbutilo] pode ser removido seletivamente usando hidrazina a 4% em DMF e o grupo amino livre correspondente pode então ser ainda modificado, p. ex. através de acilação. A lisina pode alternativamente ser acoplada a um aminoácido protegido e o grupo amino deste aminoácido pode então ser desprotegido resultando noutro grupo amino livre que pode ser acilado ou ligado a outros aminoácidos.

Finalmente, o péptido é clivado da resina. Isto pode ser alcançado usando o cocktail de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). A matéria-prima pode então ser purificada por cromatografia, p. ex., RP-HPLC preparativa, se necessário.

#### Potência

Tal como aqui utilizado, o termo "potência" ou "potência *in vitro*" é uma medida para a capacidade de um composto para

ativar os recetores para GLP-1 ou glucagon num ensaio baseado em células. Numericamente, é expresso como o "valor de EC50", que é a concentração eficaz de um composto que induz um aumento semi-máximo da resposta (p. ex., formação de AMPc intracelular) numa experiência dose-resposta.

### Usos terapêuticos

De acordo com um aspeto, os compostos da invenção são para utilização em medicina, particularmente medicina humana.

Os compostos da invenção são agonistas para os recetores para GLP-1 e para glucagon (p. ex. "duplos agonistas") e podem proporcionar uma opção atraente para atingir a síndrome metabólica, permitindo o tratamento simultâneo de obesidade e diabetes.

A síndrome metabólica é uma combinação de distúrbios médicos que, quando ocorrem juntos, aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, bem como de doença vascular aterosclerótica, p. ex. doença cardíaca e acidente vascular cerebral. A definição de parâmetros médicos para a síndrome metabólica inclui diabetes mellitus, deficiente tolerância à glicose, elevada glicose em jejum, resistência à insulina, secreção de albumina urinária, obesidade central, hipertensão, triglicéridos elevados, colesterol LDL elevado e colesterol HDL reduzido.

A obesidade é uma condição médica em que o excesso de gordura corporal se acumulou até ao ponto em que pode ter um efeito adverso na saúde e na esperança de vida e, devido à sua prevalência crescente em adultos e crianças, tornou-se uma das principais causas evitáveis de morte no mundo

moderno. Aumenta a probabilidade de várias outras doenças, incluindo doenças cardíacas, diabetes tipo 2, apneia obstrutiva do sono, certos tipos de cancro, bem como osteoartrite, e é mais vulgarmente causada por uma combinação de excesso de ingestão alimentar, redução do dispêndio de energia, bem como suscetibilidade genética.

A diabetes mellitus, muitas vezes simplesmente chamada diabetes, é um grupo de doenças metabólicas em que uma pessoa tem altos níveis de açúcar no sangue, quer porque o corpo não produz insulina suficiente, quer porque as células não respondem à insulina produzida. Os tipos mais comuns de diabetes são: (1) diabetes tipo 1, quando o organismo não consegue produzir insulina; (2) diabetes tipo 2, quando o corpo não consegue usar corretamente a insulina, combinado com um aumento da deficiência de insulina ao longo do tempo, e (3) diabetes gestacional, em que as mulheres desenvolvem diabetes devido à gravidez. Todas as formas de diabetes aumentam o risco de complicações a longo prazo, que tipicamente se desenvolvem após muitos anos. A maioria dessas complicações a longo prazo são baseadas em danos nos vasos sanguíneos e podem ser divididas em duas categorias de doença "macrovascular", decorrente de aterosclerose dos vasos sanguíneos maiores, e doença "microvascular", decorrente de danos nos vasos sanguíneos pequenos. Exemplos de condições de doenças macrovasculares são doenças cardíacas isquémicas, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. Exemplos de doenças microvasculares são retinopatia diabética, nefropatia diabética, bem como neuropatia diabética.



Os recetores para GLP-1 e glucagon são ambos membros da família B de recetores acoplados a proteína G. Eles são altamente relacionados entre si e partilham não apenas um nível significativo de identidade de sequência, mas também possuem mecanismos semelhantes de reconhecimento de ligandos e vias de sinalização intracelular.

Semelhantemente, os péptidos GLP-1 e glucagon são homólogos entre si, com comprimento semelhante e regiões de elevada identidade de sequência. Ambos são produzidos a partir de um precursor comum, o pré-proglucagon, que é processado diferencialmente de uma maneira específica do tecido para produzir p. ex. GLP-1 em células endócrinas intestinais e glucagon em células alfa dos ilhéus pancreáticos.

A hormona incretina GLP-1 é segregada por células endócrinas intestinais em resposta a alimentos e aumenta a secreção de insulina estimulada pelas refeições. A evidência sugere que a secreção de GLP-1 é reduzida em indivíduos com deficiente tolerância à glicose ou diabetes tipo 2, enquanto que a resposta a GLP-1 ainda é conservada nestes pacientes. Assim, o alveijamento do recetor de GLP-1 com agonistas adequados oferece uma abordagem atrativa para tratamento de distúrbios metabólicos, incluindo diabetes. O recetor para GLP-1 está amplamente distribuído, sendo verificado principalmente em ilhéus pancreáticos, cérebro, coração, rim e trato gastrointestinal. No pâncreas, GLP-1 atua de maneira estritamente dependente da glicose, aumentando a secreção de insulina a partir das células beta. Esta dependência da glicose mostra que é improvável que a ativação de recetores de GLP-1 cause hipoglicemia.

Ao nível das células beta, mostrou-se que GLP-1 promove sensibilidade à glicose, neogénese, proliferação, transcrição de proinsulina e hipertrofia, bem como anti-apoptose. Outros efeitos relevantes de GLP-1 para além do pâncreas incluem esvaziamento gástrico atrasado, aumento da saciedade, diminuição da ingestão de alimentos, redução do peso corporal, bem como efeitos neuroprotetores e cardioprotetores. Em pacientes com diabetes tipo 2, tais efeitos extrapancreáticos podem ser particularmente importantes considerando as altas taxas de comorbidades tais como obesidade e doença cardiovascular.

O glucagon é uma hormona peptídica de 29 aminoácidos que é produzida por células alfa pancreáticas e libertada na corrente sanguínea quando a glicose em circulação é baixa. Um importante papel fisiológico do glucagon é estimular a libertação de glicose no fígado, que é um processo que proporciona o principal mecanismo contra-regulatório para insulina na manutenção da homeostasia da glicose *in vivo*.

Os recetores de glucagon são, no entanto, também expressos em tecidos extra-hepáticos tais como rim, coração, adipócitos, linfoblastos, cérebro, retina, glândula suprarrenal e trato gastrointestinal, sugerindo um papel fisiológico mais amplo além da homeostasia da glicose. Consequentemente, estudos recentes relataram que o glucagon tem efeitos terapeuticamente positivos na gestão de energia, incluindo a estimulação do dispêndio de energia e termogénese, acompanhados de redução da ingestão de alimentos e perda de peso corporal. Em conjunto, a estimulação de recetores de glucagon pode ser útil no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica.

A oxintomodulina é uma hormona peptídica de 37-aminoácidos consistindo em glucagon com uma extensão de oito aminoácidos abrangendo o terminal C. Tal como GLP-1 e glucagon, é pré-formada em pré-proglucagon e clivada e segregada de forma específica do tecido por células endócrinas do intestino delgado. Sabe-se que a oxintomodulina estimula tanto os recetores para GLP-1 como para glucagon e é, portanto, o protótipo de um duplo agonista.

Uma vez que o GLP-1 é conhecido pelos seus efeitos antidiabéticos, o GLP-1 e o glucagon são ambos conhecidos pelos seus efeitos de supressão de ingestão de alimentos e o glucagon é também um mediador do dispêndio de energia adicional, é concebível que uma combinação das atividades das duas hormonas numa molécula possa produzir uma medicação poderosa para tratamento da síndrome metabólica e, em particular, dos seus componentes diabetes e obesidade.

Consequentemente, os compostos da invenção podem ser utilizados para tratamento de intolerância à glicose, resistência à insulina, pré-diabetes, aumento da glicose em jejum, diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia, arteriosclerose, doença cardíaca coronária, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral ou qualquer combinação destes componentes individuais da doença.

Além disso, podem ser usados para o controlo do apetite, alimentação e consumo de calorias, aumento do dispêndio de energia, prevenção do aumento de peso, promoção da perda de peso, redução do excesso de peso corporal e tratamento total de obesidade, incluindo obesidade mórbida.

Outros estados de doença e condições de saúde que podem ser tratados com os compostos da invenção são inflamação ligada a obesidade, doença da vesícula biliar relacionada com obesidade e apneia do sono induzida por obesidade.

Embora todas estas condições possam estar associadas direta ou indiretamente com obesidade, os efeitos dos compostos da invenção podem ser mediados no todo ou em parte através de um efeito sobre o peso corporal, ou independentemente deste.

Além disso, doenças a tratar são doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer ou doença de Parkinson ou outras doenças degenerativas tal como descrito acima.

#### Composições farmacêuticas

O termo "composição farmacêutica" indica uma mistura contendo ingredientes que são compatíveis quando misturados e que podem ser administrados. Uma composição farmacêutica pode incluir um ou mais medicamentos. Adicionalmente, a composição farmacêutica pode incluir transportadores, tampões, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, solventes, adjuvantes, ajustadores de tonicidade, emolientes, expansores, conservantes, estabilizadores físicos e químicos, p. ex., tensioativos, antioxidantes e outros componentes, sejam eles considerados ingredientes ativos ou inativos. Orientações para o perito na preparação de composições farmacêuticas podem ser verificadas, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", (20<sup>a</sup> ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins e em R.C. Rowe et al., (Ed),

"Handbook deof Pharmaceutical Excipients", PhP, atualização de maio de 2013.

Os derivados peptídicos de exendina-4 da presente invenção, ou sais destes, são administrados em conjunto com um transportador, diluente ou excipiente farmacêutico aceitável como parte de uma composição farmacêutica. Um "transportador farmacêuticamente aceitável" é um transportador que é fisiologicamente aceitável (p. ex., pH fisiologicamente aceitável), mantendo ao mesmo tempo as propriedades terapêuticas da substância com a qual é administrado. Transportadores farmacêuticos aceitáveis padrão e suas formulações são conhecidos dos peritos na especialidade e descritos, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", (20<sup>a</sup> ed.) Ed. A.R. Gennaro A.R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins e em R.C. Rowe *et al.*, (Ed.), "Handbook of Pharmaceutical excipients", PhP, atualização de maio de 2013. Um transportador exemplar farmacêuticamente aceitável é solução salina fisiológica.

Numa forma de realização, os transportadores são selecionados a partir do grupo de tampões (p. ex., citrato/ácido cítrico), agentes acidificantes (p. ex., ácido clorídrico), agentes alcalinizantes (p. ex., hidróxido de sódio), conservantes (p. ex. fenol), co-solventes (p. ex., polietilenoglicol 400), ajustadores de tonicidade (p. ex., manitol), estabilizadores (p. ex., tensioativos, antioxidantes, aminoácidos).

As concentrações utilizadas estão num intervalo que é fisiologicamente aceitável.

Transportadores ou diluentes farmacêuticos aceitáveis incluem os utilizados em formulações adequadas para administração oral, retal, nasal ou parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica e transdérmica). Os compostos da presente invenção serão tipicamente administrados parentericamente.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa sais dos compostos da invenção que são seguros e eficazes para utilização em mamíferos. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem incluir, mas não estão limitados a, sais de adição ácida e sais básicos. Exemplos de sais de adição ácida incluem sais de cloreto, sulfato, hidrogenossulfato, (hidrogeno)fosfato, acetato, citrato, tosilato ou mesilato. Exemplos de sais básicos incluem sais com catiões inorgânicos, p. ex. sais de metais alcalinos ou alcalinoterrosos, tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio e sais com catiões orgânicos tais como sais de amina. Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis estão descritos em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", (20th ed.) Ed. A.R. Gennaro A.R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins ou em "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use", e.d. P.H. Stahl, C.G. Wermuth, 2002, publicado conjuntamente por Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurique, Suíça, e Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha.

O termo "solvato" significa complexos dos compostos da invenção ou sais destes com moléculas de solvente, p. ex. moléculas de solventes orgânicos e/ou água.

Na composição farmacêutica, o derivado de exendina-4 pode estar na forma monomérica ou oligomérica.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto refere-se a uma quantidade não tóxica mas suficiente do composto para proporcionar o efeito desejado. A quantidade de um composto de fórmula I necessária para alcançar o efeito biológico desejado depende de vários fatores, por exemplo o composto específico escolhido, o uso pretendido, o modo de administração e a condição clínica do paciente. Uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada por um perito na especialidade utilizando experimentação de rotina. Por exemplo, a "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto de fórmula (I) é de cerca de 0,01 a 50 mg/dose, de preferência 0,1 a 10 mg/dose.

As composições farmacêuticas da invenção são as adequadas para administração parentérica (p. ex. subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa), oral, retal, tópica e peroral (por exemplo sublingual), embora o modo de administração mais adequado dependa em cada caso individual da natureza e gravidade da condição a tratar e da natureza do composto de fórmula I utilizado em cada caso.

Composições farmacêuticas adequadas podem estar na forma de unidades separadas, por exemplo cápsulas, comprimidos e pós em frascos ou ampolas, cada uma das quais contém uma quantidade definida do composto; como pós ou grânulos; como solução ou suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo. Pode ser proporcionada numa forma injetável de dose única ou múltipla, por exemplo na forma de uma caneta. As composições podem, tal como já mencionado, ser preparadas através de qualquer método farmacêutico adequado que incluía

um passo em que o ingrediente ativo e o transportador (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são colocados em contacto.

Em certas formas de realização, a composição farmacêutica pode ser proporcionada em conjunto com um dispositivo para aplicação, por exemplo em conjunto com uma seringa, uma caneta de injeção ou um auto-injetor. Tais dispositivos podem ser proporcionados separados de uma composição farmacêutica ou pré-cheios com a composição farmacêutica.

#### Terapia de combinação

Os compostos da presente invenção, duplos agonistas para os recetores de GLP-1 e glucagon, podem ser amplamente combinados com outros compostos farmacologicamente ativos, tais como todos os fármacos mencionados na Rote Liste 2012 e/ou na Rote Liste 2013, p. ex. com todos os antidiabéticos mencionados na Rote Liste 2012, capítulo 12 e/ou na Rote Liste 2013, capítulo 12, todos os agentes de redução de peso ou supressores de apetite mencionados na Rote Liste 2012, capítulo 1 e/ou na Rote Liste 2013, capítulo 1, todos os agentes abaixadores de lípidos mencionados na Rote Liste 2012, capítulo 58 e/ou na Rote Liste 2013, capítulo 58, todos os anti-hipertensivos e nefroprotetores, mencionados na Rote Liste 2012 e/ou na Rote Liste 2013, ou todos os diuréticos mencionados na Rote Liste 2012, capítulo 36 e/ou na Rote Liste 2013, capítulo 36.

As combinações de ingredientes ativos podem ser usadas especialmente para uma melhoria sinérgica na ação. Podem ser aplicadas quer através de administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de



combinação em que está presente uma pluralidade de ingredientes ativos numa preparação farmacêutica. Quando os ingredientes ativos são administrados através de administração separada dos ingredientes ativos, isto pode ser feito simultaneamente ou sucessivamente.

A maior parte dos ingredientes ativos aqui mencionados a seguir são divulgados em "USP Dictionary of USAN and International Drug Names", *US Pharmacopeia*, Rockville 2011.

Outras substâncias ativas que são adequadas para tais combinações incluem, em particular, as que, por exemplo, potenciam o efeito terapêutico de uma ou mais substâncias ativas em relação a uma das indicações mencionadas e/ou que permitam reduzir a dosagem de uma ou mais substâncias ativas.

Agentes terapêuticos que são adequados para combinações incluem, por exemplo, agentes antidiabéticos tais como:

Insulina e derivados de insulina, por exemplo: Glargine/Lantus®, 270-330U/mL de insulina glargine (EP 2387989 A), 300 U/mL de insulina glargine (EP 2387989 A), Glulisin/Apidra®, Detemir/Levemir®, Lispro/Humalog®/Liprolog®, Degludec/DegludecPlus, Aspart, insulina basal e análogos (p. ex., LY-2605541, LY2963016, NN1436), insulina PEGuilada Lispro, Humulin®, Linjeta, SuliXen®, NN1045, Insulina plus Symlin, PE0139, insulinas de ação rápida e de ação curta (p. ex. Linjeta, PH20, NN1218, HinsBet), insulinas (APC-002)hidrogel, orais, inaláveis, transdérmicas e sublinguais (p. ex. Exubera®, Nasulin®, Afrezza, Tregopil, TPM 02, Capsulin, Oral-lyn®, insulina oral Cobalamin®, ORMD-0801, NN1953, NN1954,

NN1956, VIAtab, insulina oral Oshadi). Incluem-se também os derivados de insulina que estão ligados a albumina ou a outra proteína através de um ligador bifuncional.

GLP-1, análogos de GLP-1 e agonistas do recetor de GLP-1, por exemplo: Lixisenatide/AVE0010/ZP10/Lyxumia, Exenatido/Exendina-4/Byetta/Bydureon/ITCA 650/AC-2993, Liraglutido/Victoza, Semaglutido, Taspoglutido, Syncria/Albiglutido, Dulaglutido, rExendina-4, CJC-1134-PC, PB-1023, TTP-054, Langlenatide/HM-11260C, CM-3, GLP-1 Eligen, ORMD-0901, NN-9924, NN-9926, NN-9927, Nodexen, Viador-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, GSK-2374697, DA-3091, MAR-701, MAR709, ZP-2929, ZP-3022, TT-401, BHM-034. MOD-6030, CAM-2036, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, Exenatido-XTEN e Glucagon-Xten.

Inibidores de DPP-4, por exemplo: Alogliptina/Nesina, Trajenta/Linagliptina/BI-356/Ondero/Trajenta/Tradjenta/Traienta/Tradzenta, Saxagliptina/Ongliza, Sitagliptina/Januvia/Xelevia/Tesave/Janumet/Velmetia, Galvus/Vildagliptina, Anagliptina, Gemigliptina, Teneligliptina, Melogliptina, Trelagliptina, DA-1229, Omarigliptina/MK-3102, KM-223, Evogliptina, ARI-2243, PBL-1427, Pinoxacina.

Inibidores de SGLT2, por exemplo: Invocana/Canagliflozina, Forxiga/Dapagliflozin, Remoglifozin, Sergliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin, Tofogliflozin, Luseogliflozin, LX-4211, Ertugliflozin/PF-04971729, RO-4998452, EGT-0001442, KGA-3235/DSP-3235, LIK066, SBM-TFC-039.

Biguanidas (p. ex. Metformina, Buformina, Fenonformina), Tiazolidinedionas (p. ex., Pioglitazona, Rivoglitazona, Rosiglitazona, Troglitazona), duplos agonistas de PPAR (p. ex., Aleglitazar, Muraglitazar, Tesaglitazar), Sulfonilureias (p. ex., Tolbutamida, Glibenclamida, Glimepirida/Amiarilo, Glipizida), Meglitinidas (p. ex., Nateglinide, Repaglinide, Mitiglinide), inibidores de alfa-glucosidase (p. ex., Acarbose, Miglitol, Voglibose), Amilina e análogos de Amilina (p. ex., Pramlintide, Simlina).

Agonistas de GPR119 (p. ex. GSK-263A, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ZYG-19, DS-8500), agonistas de GPR40 (p. ex. Fasiglifam/TAK-875, TUG-424, P-1736, JTT-851, GW9508).

Outros parceiros de combinação adequados são: Cycloset, inibidores de 11-beta-HSD (p. ex., LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585), ativadores de glucocinase (p. ex., TTP-399, AMG-151, TAK-329, GKM-001), inibidores de DGAT (p. ex. LCQ-908), inibidores da proteína tirosina-fosfatase 1 (p. ex., Trodusquemina), inibidores da glicose-6-fosfatase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores da glicogénio-fosforilase, inibidores da fosfoenol-piruvato-carboxicinase, inibidores da glicogénio-sintetase-cinase, inibidores da piruvato-desidrocinase, antagonistas de alfa 2, antagonistas de CCR-2, inibidores de SGLT-1 (p. ex. LX-2761).

Um ou mais agentes de abaixamento de lipídios são também adequados como parceiros de combinação, tais como, por exemplo: inibidores de HMG-CoA-redutase (p. ex., Simvastatina, Atorvastatina), fibratos (p. ex.,

Bezafibrato, Fenofibrato), ácido nicotínico e derivados deste (p. ex., Niacina), agonistas ou moduladores de PPAR-(alfa, gama ou alfa/gama) (p. ex., Aleglitazar), agonistas de PPAR-delta, inibidores de ACAT (p. ex., Avasimibe), inibidores de absorção de colesterol (p. ex., Ezetimibe), substâncias de ligação a ácido biliar (p. ex., Colestiramina), inibidores de transporte dos ácidos biliares ilíacos, inibidores de MTP ou moduladores de PCSK9.

Compostos de elevação de HDL tais como: inibidores de CETP (p. ex., Torcetrapib, Anacetrapid, Dalcetrapid, Evacetrapid, JTT-302, DRL-17822, TA-8995) ou reguladores de ABC1.

Outros parceiros de combinação adequados são uma ou mais substâncias ativas para o tratamento da obesidade, tais como por exemplo: Sibutramina, Tesofensina, Orlistat, antagonistas do recetor de canabinoides-1, antagonistas do recetor de MCH-1, agonistas do recetor de MC4, antagonistas de NPY5 ou NPY2 (p. ex. Velneperit), beta-3-agonistas, leptina ou miméticos de leptina, agonistas do recetor de 5HT2c (p. ex., Lorcaserin), ou as combinações de bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, bupropiona/fentermina ou pramlintida/metreleptina.

Outros parceiros de combinação adequados são:

Outros péptidos gastrointestinais tais como o Péptido YY 3-36 (PYY3-36) ou análogos deste, polipéptido pancreático (PP) ou análogos deste.

Agonistas ou antagonistas do recetor de glucagon, agonistas ou antagonistas do recetor de GIP, antagonistas ou agonistas inversos de grelina, Xenina e análogos destes.

Além disso, combinações com fármacos para influenciar pressão arterial elevada, insuficiência cardíaca crónica ou aterosclerose, tais como por exemplo: antagonistas do recetor da angiotensina II (p. ex., telmisartan, candesartan, valsartan, losartan, eprosartan, irbesartan, olmesartan, tasosartan, azilsartan), inibidores de ACE, inibidores de ECE, diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas de cálcio, hipertensores de ação central, antagonistas do recetor alfa-2-adrenérgico, inibidores de endopeptidase neutra, inibidores da agregação de trombócitos e outros, ou combinações destes são adequados.

Noutro aspeto, esta invenção refere-se à utilização de um composto de acordo com a invenção ou um sal fisiologicamente aceitável deste combinado com pelo menos uma das substâncias ativas descritas acima como parceiro de combinação, para preparação de um medicamento que é adequado para o tratamento ou a prevenção de doenças ou condições que podem ser afetadas pela ligação aos recetores de GLP-1 e de glucagon e pela modulação da sua atividade. Esta é de preferência uma doença no contexto da síndrome metabólica, particularmente uma das doenças ou condições listadas acima, mais particularmente diabetes ou obesidade ou complicações destas.

A utilização dos compostos de acordo com a invenção, ou um sal destes fisiologicamente aceitável, em combinação com uma ou mais substâncias ativas pode ocorrer simultaneamente, separadamente ou sequencialmente.

A utilização do composto de acordo com a invenção, ou um sal deste fisiologicamente aceitável, em combinação com outra substância ativa pode ocorrer simultaneamente ou em tempos escalonados, mas particularmente dentro de um curto espaço de tempo. Se forem administradas simultaneamente, as duas substâncias ativas são administradas ao paciente em conjunto; se forem utilizadas em tempos escalonados, as duas substâncias ativas são administradas ao paciente dentro de um período inferior ou igual a 12 horas, mas particularmente inferior ou igual a 6 horas.

Consequentemente, noutro aspeto, esta invenção refere-se a um medicamento que compreende um composto de acordo com a invenção ou um sal fisiologicamente aceitável de um tal composto e pelo menos uma das substâncias ativas descritas acima como parceiros de combinação, opcionalmente em conjunto com um ou mais transportadores e/ou diluentes inertes.

O composto de acordo com a invenção, ou sal ou solvato deste fisiologicamente aceitável, e a substância ativa adicional a combinar com o mesmo podem estar presentes em conjunto numa formulação, por exemplo um comprimido ou uma cápsula, ou separadamente em duas formulações idênticas ou diferentes, para exemplo como o chamado estojo de partes.

#### **LEGENDAS DAS FIGURAS**

**Figura 1.** Efeito da administração s.c. do composto SEQ ID NO: 97 e comparadores no esvaziamento gástrico e passagem intestinal em ratinhos NMRI fêmeas. Os dados são média+SEM. "\*" indica significância estatística versus veículo, "#" versus comparadores, respetivamente.

- a) Efeito de SEQ ID NO: 97 e Liraglutido (todos 0,02 mg/kg, s.c.) no conteúdo gástrico restante (como indicador de esvaziamento gástrico)
- b) Efeito de SEQ ID NO: 97 e Liraglutido todos 0,02 mg/kg, s.c., na motilidade do intestino delgado
- c) Efeito de SEQ ID NO: 97, a 0,02 e 0,002 mg/kg, s.c., no conteúdo gástrico restante (como indicador de esvaziamento gástrico)
- d) Efeito de SEQ ID NO: 97, a 0,02 e 0,002 mg/kg, s.c., na motilidade do intestino delgado

**Figura 2.** Efeito de SEQ ID NO: 97, 0,1 e 0,01 mg/kg, s.c., com ingestão de alimentos em 22 horas em ratinhos NMRI fêmeas. Os dados são média+SEM. \* $p < 0,05$ .

**Figura 3.** Efeito agudo da administração s.c. do composto SEQ ID NO: 97 na glicose no sangue em ratinhos C57BL/6NCr1 fêmeas com obesidade induzida pela dieta (9 meses com dieta rica em gordura). Os dados são média+SEM. \* $p < 0,05$ .

**Figura 4.** Efeito agudo de administração s.c. do composto SEQ ID NO: 97 na glicose no sangue em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM. \* $p < 0,05$ .

**Figura 5.** Nível de glicose antes e após 4 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 97 em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM.

**Figura 6.** Nível de HbA1c antes e após 4 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 97 em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM.

**Figura 7.** Desenvolvimento do peso corporal durante 3 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 24 em ratinhos C57BL/6N Crl machos alimentados com dieta rica em gordura. Os dados são média+SEM.

**Figura 8.** Alteração relativa do peso corporal em % durante 3 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 24 em ratinhos C57BL/6N Crl machos alimentados com dieta rica em gordura. Os dados são média+SEM.

**Figura 9.** Determinação da massa total de gordura medida através de ressonância magnética nuclear (RMN) usando um Bruker minispec, antes e após 3 semanas de tratamento com SEQ ID NO: 24 em ratinhos C57BL/6N Crl machos alimentados com dieta rica em gordura. Os dados são média+SEM.

**Figura 10.** Efeito agudo da administração s.c. do composto SEQ ID NO: 24 na glicose no sangue em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM.

**Figura 11.** Nível de glicose antes e após 4 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 24 em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM.

**Figura 12.** Nível de HbA1c antes e após 4 semanas de tratamento subcutâneo com SEQ ID NO: 24 em ratinhos db/db



diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas. Os dados são média+SEM.

## MÉTODOS

Abreviaturas empregues com se segue:

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| ivDde: | 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)3-metil-butilo                    |
| Dde:   | 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclo-hexilideno)-etilo                            |
| TFA:   | ácido trifluoroacético                                                     |
| BOP    | hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfónio    |
| HBTU   | hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónio    |
| HATU   | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio |
| DIC    | N,N'-diisopropilcarbodiimida                                               |
| HOBt   | 1-hidroxibenzotriazol                                                      |
| DMF    | dimetilformamida                                                           |
| EDT    | etanoditiol                                                                |
| HPLC   | Cromatografia Líquida de Alta Resolução                                    |
| Boc    | terc-butiloxicarbonilo                                                     |
| Fmoc   | fluoreniloxicarbonilo                                                      |
| PEG    | Polietilenoglicol                                                          |
| HTRF   | Fluorescência Homogénea Resolvida no Tempo                                 |
| BSA    | albumina de soro bovino                                                    |
| FBS    | soro fetal bovino                                                          |
| DMEM   | Meio de Eagle modificado por Dulbecco                                      |
| PBS    | solução salina tamponada com fosfato                                       |
| HEPES  | ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanossulfónico                   |
| IBMX   | 3-Isobutil-1-metilxantina                                                  |

## Síntese geral de compostos peptídicos

### Materiais:

Diferentes resinas de Rink-Amida (resina de 4-(2',4'-Dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo, Merck Biosciences; resina de 4-[(2,4-Dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]fenoxiacetamido-metilo, Agilent Technologies) foram utilizadas para a síntese de amidas peptídicas com cargas no intervalo de 0,3-0,4 mmol/g. Os fornecedores foram Merck Biosciences e Agilent Technologies. Aos mesmos fornecedores foram adquiridas resinas de 2-cloro-tritilo-cloreto de poliestireno com cargas até 1,4 mmol/g e utilizadas para a síntese de ácidos peptídicos.

Os aminoácidos naturais protegidos com Fmoc foram adquiridos a Protein Technologies Inc., Senn Chemicals, Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech ou Bachem. Foram utilizados os seguintes aminoácidos padrão ao longo das sínteses: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH.

Além disso, foram adquiridos os seguintes aminoácidos especiais aos mesmos fornecedores que acima: Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Boc-L-His(Boc)-OH (disponível como solvato de tolueno) e Boc-L-His(Trt)-OH.

As sínteses de péptidos em fase sólida foram realizadas num sintetizador de péptidos Prelude (Protein Technologies Inc) utilizando química padrão de Fmoc e ativação com HBTU/DIPEA. Foi utilizado DMF como solvente. Desproteção: piperidina/DMF a 20% durante 2 × 2,5 min. Lavagens: 7 × DMF. Acoplamento 2:5:10 AA 200 mM/HBTU 500 mM/DIPEA 2 M em DMF 2 × durante 20 min. Lavagens: 5 × DMF.

Nos casos em que foi modificada uma cadeia lateral de Lys, utilizou-se Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH na posição correspondente. Após a conclusão da síntese, o grupo ivDde foi removido de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. As seguintes acilações foram realizadas tratando a resina com os ésteres de N-hidroxissuccinimida do ácido desejado ou utilizando reagentes de acoplamento tais como HBTU/DIPEA ou HOBT/DIC.

Todos os péptidos que tinham sido sintetizados foram clivados da resina com mistura de clivagem de King consistindo em TFA a 82,5%, fenol a 5%, água a 5%, tioanisol a 5%, EDT a 2,5%. Os péptidos brutos foram então precipitados em éter dietílico ou diisopropílico, centrifugados e liofilizados. Os péptidos foram analisados por HPLC analítica e verificados por espectrometria de massa ESI. Os péptidos brutos foram purificados por um procedimento convencional de purificação por HPLC preparativa.

HPLC analítica foi realizada num sistema de HPLC Agilent 1100 Series com uma coluna C18 Waters XBridge BEH130 de 3,5 µm (2,1 × 150 mm) a 40 °C com uma eluição em gradiente a um caudal de 0,5 mL/min e monitorizada a 215 e 280 nm. Os

gradientes foram configurados como B a 10% a B a 90% durante 15 min e depois B a 90% durante 1 min ou B a 15% a B a 50% durante 12,5 min e depois B a 50% a B a 90% durante 3 min. Tampão A = ácido fórmico a 0,1% em água e B = ácido fórmico a 0,1% em acetonitrilo.

#### Procedimento Geral de Purificação por HPLC Preparativa:

Os péptidos brutos foram purificados quer num sistema Äkta Purifier quer num sistema Jasco semiprep HPLC. Foram utilizadas colunas de RP-C18-HPLC preparativa de diferentes tamanhos e com diferentes caudais dependendo da quantidade de péptido bruto a purificar. Foi empregue acetonitrilo + TFA a 0,1% (B) e água + TFA a 0,1% (A) como eluentes. Fracções contendo produto foram recolhidas e liofilizadas para obter o produto purificado.

#### Solubilidade e Estabilidade - Teste de derivados da exendina-4

Antes dos testes de solubilidade e estabilidade de um lote de péptido, foi determinado o seu conteúdo. Portanto, foram investigados dois parâmetros, a sua pureza (HPLC-UV) e a quantidade de carga de sal do lote (cromatografia iónica). Uma vez que os péptidos sintetizados contêm principalmente aniões de trifluoroacetato, apenas foi realizada cromatografia aniónica.

Para os testes de solubilidade, a concentração alvo foi de 1,0 mg/mL de composto puro. Portanto, as soluções de amostras sólidas foram preparadas em diferentes sistemas tampão com uma concentração de 1,0 mg/mL de composto com base no conteúdo previamente determinado. HPLC-UV foi

realizada após 2 h de agitação suave do sobrenadante, que foi obtido durante 20 min de centrifugação a 4000 rpm.

A solubilidade foi então determinada através de comparação com as áreas de pico de UV obtidas com uma solução-mãe do péptido a uma concentração de 2 mg/mL em água pura ou uma quantidade variável de acetonitrilo (controlo ótico de que todo o composto foi dissolvido). Esta análise serviu também como ponto de partida (t0) para os testes de estabilidade.

Para os testes de estabilidade, uma alíquota do sobrenadante obtido para solubilidade foi armazenada durante 7 dias a 25 °C. Após esse curso de tempo, a amostra foi centrifugada durante 20 min a 4000 rpm e o sobrenadante foi analisado com HPLC-UV.

Para determinação da quantidade de péptido restante, as áreas de pico do composto alvo em t0 e t7 foram comparadas, resultando em "% de péptido remanescente", seguindo a equação

$$\% \text{ de péptido remanescente} = [( \text{área do pico do péptido em t7} ) \times 100] / \text{área do pico do péptido em t0}$$

A quantidade de produtos de degradação solúveis foi calculada a partir da comparação da soma das áreas de pico de todas as impurezas observadas reduzidas pela soma das áreas de pico observadas em t0 (isto é, para determinar a quantidade de espécies relacionadas com o péptido recém-formadas). Este valor foi dado em relação percentual com a quantidade inicial de péptido em t0, seguindo a equação:

% de produtos de degradação solúveis =  $\{[(\text{soma das áreas de pico de impurezas em } t_7) - (\text{soma das áreas de pico de impurezas em } t_0)] \times 100\} / \text{área de pico do péptido em } t_0$

A potencial diferença da soma da "% de péptido remanescente" e da "% de produtos de degradação solúveis" para 100% reflete a quantidade de péptido que não permaneceu solúvel após condições de stresse seguindo a equação:

$$\% \text{ de precipitado} = 100 - ([\% \text{ de péptido remanescente}] + [\% \text{ de produtos de degradação solúveis}])$$

Este precipitado inclui produtos de degradação não solúveis, polímeros e/ou fibrilhas, que foram removidos da análise através de centrifugação.

#### Cromatografia Aniónica

Instrumento: Dionex ICS-2000, pré/coluna: Ion Pac AG-18 2 × 50 mm (Dionex)/AS18 2 × 250 mm (Dionex), eluente: hidróxido de sódio aquoso, caudal: 0,38 mL/min, gradiente: 0-6 min: KOH 22 mM, 6-12 min: KOH 22-28 mM, 12-15 min: KOH 28-50 mM, 15-20 min: 22 mM, supressor: ASRS 300 2 mm, deteção: condutividade.

#### HPLC-UV

Instrumento: Agilent 1100, coluna: X-Bridge C18 3,5 µm 2,1 × 150 mm (Waters), eluente: A: H<sub>2</sub>O + 500 ppm de TFA/B: Metanol, caudal: 0,55 mL/min, gradiente: 0-5 min: B a 10-60%; 5-15 min: B a 60-99%; deteção: 214 nm.

### Ensaaios celulares *in vitro* para a eficácia do recetor de GLP-1 e do recetor de glucagon

O agonismo de compostos para os dois recetores foi determinado através de ensaios funcionais medindo a resposta de AMPc de linhas celulares HEK-293 expressando de forma estável o recetor de GLP-1 ou de glucagon humanos.

O teor em AMPc das células foi determinado utilizando um estojo de Cisbio Corp. (nº de cat. 62AM4PEC) com base em HTRF (Fluorescência Homogénea Resolvida no Tempo). Para a preparação, as células foram divididas em frascos de cultura T175 e cultivadas de um dia para o outro quase até à confluência em meio (DMEM/FBS a 10%). O meio foi então removido e as células foram lavadas com PBS sem cálcio nem magnésio, seguido de tratamento de proteinase com acutase (Sigma-Aldrich No. de cat. A6964). As células desprendidas foram lavadas e ressuspensas em tampão de ensaio (HBSS 1×, HEPES 20 mM, BSA a 0,1%, IBMX 2 mM) e determinou-se a densidade celular. Foram então diluídas até 400000 células/mL e dispensaram-se alíquotas de 25 µL nos poços de placas de 96 poços. Para a medição, foram adicionados aos poços 25 µL de composto de teste em tampão de ensaio, seguido de incubação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após a adição de reagentes HTRF diluídos em tampão de lise (componentes do estojo), as placas foram incubadas durante 1 h, seguido da medição da razão de fluorescência a 665/620 nm. A potência *in vitro* dos agonistas foi quantificada através da determinação das concentrações que causaram 50% de ativação da resposta máxima (EC50).

### Método de pesquisa bioanalítica para quantificação de agonistas dos recetores dos péptidos GLP1-GCG em ratinhos

Foi administrado aos ratinhos 1 mg/kg por via subcutânea (s.c.). Os ratinhos foram sacrificados e foram colhidas amostras de sangue depois de 0,25, 1, 2, 4, 8, 16 e 24 horas após a aplicação. As amostras de plasma foram analisadas após precipitação de proteínas através de cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC/MS). Os parâmetros de PK e semivida foram calculados usando WinonLin Versão 5.2.1 (modelo de não compartimento).

### Esvaziamento gástrico e passagem intestinal em ratinhos

Foram utilizados ratinhos NMRI fêmeas de peso corporal entre 20 e 30 g. Os ratinhos foram adaptados às condições de alojamento durante pelo menos uma semana.

Os ratinhos jejuaram de um dia para o outro enquanto a água permaneceu disponível o tempo todo. No dia do estudo, os ratinhos foram pesados, isolados em gaiolas e foi-lhes permitido o acesso a 500 mg de ração durante 30 min, enquanto a água era removida. No final do período de 30 min de alimentação, a ração restante foi removida e pesada. 60 min depois, um bolo colorido, não calórico foi instilado através de uma gavagem no estômago. O composto de teste/composto de referência ou o seu veículo no grupo de controlo foi administrado por via subcutânea, para atingir C<sub>max</sub> quando o bolo colorido era administrado. Após mais 30 min, os animais foram sacrificados e preparou-se o estômago e o intestino delgado. O estômago cheio foi pesado, esvaziado, cuidadosamente limpo e seco, e novamente pesado. O conteúdo estomacal indicou o grau de esvaziamento



gástrico. O intestino delgado foi endireitado sem força e medido em comprimento. Em seguida, mediu-se a distância entre o início gástrico do intestino e a ponta mais distante alcançada pelo bolo intestinal. A passagem intestinal foi dada como relação em percentagem da última distância e do comprimento total do intestino delgado.

As análises estatísticas foram realizadas com Everstat 6.0 por ANOVA de uma via, seguido por Dunnetts ou Newman-Keuls como teste *post-hoc*, respetivamente. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de  $p < 0,05$ . Como teste *post hoc*, o Teste de Dunnet foi aplicado apenas para comparação *versus* controlo de veículo. O teste de Newman-Keul foi aplicado para todas as comparações aos pares (i.e. *versus* veículo e grupos de referência).

#### Avaliação automatizada da ingestão de ração em ratinhos

Foram utilizados ratinhos NMRI fêmeas de peso corporal entre 20 e 30 g. Os ratinhos foram adaptados às condições de alojamento durante pelo menos uma semana e durante pelo menos um dia isolados em gaiolas no equipamento de avaliação, quando os dados basais foram registados simultaneamente. No dia do estudo, o produto de teste foi administrado por via subcutânea próximo da fase de escuridão (12 h de luzes apagadas) e a avaliação do consumo de ração foi iniciada diretamente depois. A avaliação incluiu monitorização contínua (a cada 30 min) durante 22 horas. Foi possível a repetição deste procedimento durante vários dias. A restrição da avaliação a 22 horas foi por razões práticas para permitir a pesagem de animais, reabastecimento de ração e água e administração de fármacos entre os procedimentos. Os resultados podem ser avaliados

como dados acumulados ao longo de 22 horas ou diferenciados em intervalos de 30 min.

As análises estatísticas foram realizadas com Everstat 6.0 por ANOVA de duas vias em medições repetidas e análises *post-hoc* de Dunnetts. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de  $p < 0,05$ .

Efeitos agudos e subcrônicos de derivados de exendina-4 após tratamento subcutâneo na glicose no sangue e peso corporal em ratinhos C57BL/6NCr1 fêmeas com obesidade induzida pela dieta (DIO) (10 meses a dieta rica em gordura)

Os ratinhos C57BL/6NCr1 fêmeas foram alojados em grupos num biotério barreira sem patogénios específicos num ciclo de claridade/escuridão de 12 h com acesso livre a água e dieta rica em gordura. Após 10 meses de dieta rica em gordura, os ratinhos foram estratificados em grupos de tratamento ( $n = 8$ ), de modo a que cada grupo tivesse peso corporal médio similar.

Um grupo com a mesma idade com acesso *ad-libitum* a alimento padrão foi incluído como grupo de controlo padrão.

Antes da experiência, os ratinhos foram injetados por via subcutânea (s.c.) com solução veículo e pesados durante 3 dias para os aclimatizar aos procedimentos.

- 1) Efeito agudo na glicose no sangue em ratinhos alimentados para DIO: amostras de sangue iniciais foram tomadas imediatamente antes da primeira administração (s.c.) de veículo (solução de tampão fosfato) ou os

derivados de exendina-4 em doses de 3, 10 e 100 µg/kg (dissolvidos em tampão fosfato), respectivamente. O volume de administração foi de 5 mL/kg. Os animais tiveram acesso a água e à sua dieta correspondente durante a experiência, o consumo de alimento foi determinado em todos os pontos de tempo de colheita de amostras de sangue. Os níveis de glicose no sangue foram medidos em  $t = 0,5$  h,  $t = 1$  h,  $t = 2$  h,  $t = 4$  h,  $t = 6$  h,  $t = 8$  h, e  $t = 24$  h (método: d-glicose-hexocinase, hemolisado, AU640 Beckman Coulter). A colheita de amostras de sangue foi realizada através de incisão da cauda sem anestesia.

Dados comparáveis podem também ser obtidos quando se usam ratinhos machos.

2) Efeito subcrônico no peso corporal: todos os animais foram tratados uma vez por dia s.c. na parte da manhã, no início da fase de luz (luzes acesas 12 h) com qualquer veículo ou derivados de exendina-4 nas doses acima mencionadas durante 4 semanas. O peso corporal foi registado diariamente. Nos dias 6 e 28, a massa total de gordura foi medida através de ressonância magnética nuclear (RMN) usando um Bruker minispec (Ettlingen, Alemanha).

Podem ser obtidos dados comparáveis para ratinhos fêmeas e machos.

As análises estatísticas foram realizadas com Everstat 6.0 através ANOVA de duas vias de medidas repetidas e análises *post-hoc* de Dunnetts (perfil de glicose) e ANOVA de 1 via, seguido do teste *post-hoc* de Dunnetts (peso corporal, gordura corporal). As diferenças *versus* ratinhos de

controle de DIO tratados com veículo foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de  $p < 0,05$ .

Efeitos agudos e subcrônicos de derivados de exendina-4 após tratamento subcutâneo na glicose no sangue e HbA1c em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas

Ratinhos BKS.Cg-m  $+/+$  Leprdb/J (db/db) e BKS.Cg-m  $+/+$  Leprdb/+ (controle magro) fêmeas foram obtidos em Charles River Laboratories, Alemanha, com uma idade de 9-10 semanas. Os animais foram alojados em grupos num biotério barreira sem patógenos específicos num ciclo de claridade/escurecimento de 12 h com acesso livre a água e a alimento padrão de roedores. Após 1 semana de aclimação, foram colhidas amostras de sangue da cauda sem anestesia e foi determinada a glicose no sangue (método: d-glicose-hexocinase, hemolisado, AU640 Beckman Coulter) e nível de HbA1c (método: hemolisado, Cobas6000 c501, Roche Diagnostics, Alemanha).

HbA1c é uma forma glicosilada de hemoglobina cujo nível reflete o nível médio de glicose ao qual o eritrócito foi exposto durante a sua vida. Em ratinhos, HbA1c é um biomarcador relevante para o nível médio de glicose no sangue durante as 4 semanas anteriores (período de vida dos eritrócitos no ratinho  $\approx 47$  dias). Ratinhos db/db foram estratificados em grupos de tratamento ( $n = 8$ ), de modo a que cada grupo apresentasse níveis basais semelhantes de glicose no sangue e HbA1c.

- 1) Efeito agudo na glicose no sangue em ratinhos db/db alimentados: amostras de sangue iniciais foram tomadas

imediatamente antes da primeira administração (s.c.) de veículo (solução de tampão fosfato) ou derivados de exendina-4 em doses de 3, 10, e 100 µg/kg (dissolvidos em tampão fosfato), respectivamente. O volume de administração foi de 5 mL/kg. Os animais tiveram acesso a água e comida durante a experiência, o consumo de alimento foi determinado em todos os pontos de tempo de colheita de amostras de sangue. Os níveis de glicose no sangue foram medidos a  $t = 0,5$  h,  $t = 1$  h,  $t = 2$  h,  $t = 4$  h,  $t = 6$  h,  $t = 8$  h, e  $t = 24$  h. A colheita de amostras de sangue foi realizada através de incisão da cauda sem anestesia.

Dados comparáveis podem também ser obtidos quando se usam ratinhos machos.

2) Efeito subcrónico na glicose no sangue e HbA1c: todos os animais foram tratados uma vez por dia s.c. com veículo ou com derivados de exendina-4 nas doses acima mencionadas durante 4 semanas. No final do estudo, as amostras de sangue (cauda, sem anestesia) foram analisadas quanto à glicose e HbA1c.

Podem ser obtidos dados comparáveis para ratinhos fêmeas e machos.

As análises estatísticas foram realizadas com Everstat 6.0 através de ANOVA de duas vias de medições repetidas e análise de Dunnetts pós-hoc. As diferenças *versus* ratinhos de controlo db/db tratados com veículo foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de  $p < 0,05$ .

## EXEMPLOS

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos.

### Exemplo 1:

Síntese de SEQ ID NO: 4

A síntese em fase sólida foi realizada em resina de Rink-Amida de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-Dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), malha de 100-200, carga de 0,34 mmol/g. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. Na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH foram utilizados no protocolo de síntese em fase sólida. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. Aqui a seguir Palm-Glu( $\gamma$ OSu)-OtBu foi acoplado ao grupo amino libertado. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

**Exemplo 2:**

Síntese de SEQ ID NO: 5

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina de Rink-Amida de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-Dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), malha de 100-200, carga de 0,34 mmol/g. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. Na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH foram utilizados no protocolo de síntese em fase sólida. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento de literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), usando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Palm( $\gamma$ OSu) foi acoplado ao grupo amino libertado. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

**Exemplo 3:**

Síntese de SEQ ID NO: 6

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina de Rink-Amida de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-Dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), malha de 100-200, carga de 0,34 mmol/g. A estratégia de

síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. Na posição 14 e na posição 40 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH foram utilizados no protocolo de síntese em fase sólida. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Palm-Glu( $\gamma$ OSu)-OtBu foi acoplado ao grupo amino libertado. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

#### **Exemplo 4:**

Síntese de SEQ ID NO: 7

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina de Rink-Amida de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-Dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), malha de 100-200, carga de 0,34 mmol/g. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. No protocolo de síntese em fase sólida foram utilizados na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Fmoc-



GABA foi acoplado ao grupo amino libertado empregando os reagentes de acoplamento HBTU/DIPEA seguido por desproteção de Fmoc com piperidina a 20% em DMF. Finalmente foi acoplado ácido palmítico ao grupo amino de GABA utilizando HBTU/DIPEA. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

### **Exemplo 5:**

Síntese de SEQ ID NO: 8

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina de Rink-Amida de Agilent Technologies (resina de 4-[(2,4-Dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]fenoxiacetomido e metilo), 75-150 µm, carga de 0,38 mmol/g. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. No protocolo de síntese em fase sólida foram utilizados na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Fmoc-Glu-OtBu foi acoplado ao grupo amino libertado utilizando HBTU/DIPEA para ativação seguido da remoção do grupo Fmoc com piperidina a 20% em DMF. Ácido esteárico foi acoplado ao grupo amino resultante após ativação com HBTU/DIPEA. O péptido foi

clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

### **Exemplo 6:**

Síntese de SEQ ID NO: 9

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina de Rink-Amida de Agilent Technologies (resina de 4-[(2,4-Dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]fenoxiacetomido e metilo), 75-150 µm, carga de 0,38 mmol/g. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. No protocolo de síntese em fase sólida foram utilizados na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Fmoc-Glu-OtBu foi acoplado ao grupo amino libertado utilizando HBTU/DIPEA para ativação seguido da remoção do grupo Fmoc com piperidina a 20% em DMF. Ácido 4-dodeciloibenzoico foi acoplado ao grupo amino resultante após ativação com HBTU/DIPEA. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire,

Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

### **Exemplo 7:**

Síntese de SEQ ID NO: 10

A síntese em fase sólida foi realizada numa resina Cl-Trt-Cl de Agilent Technologies (resina de 2,α-Diclorobenzidril-polistireno reticulado com divinilbenzeno), 75-150 μm, carga de 1,4 mmol/g. Fmoc-Ser-OAlilo foi sintetizado de acordo com a literatura (S. Ficht, R.J.Payne, R.T. Guy, C.-H. Wong, *Chem. Eur. J.* 14, 2008, 3620-3629) e acoplado através da função hidroxilo da cadeia lateral na resina de Cl-Trt-Cl utilizando DIPEA em diclorometano. A estratégia de síntese Fmoc foi aplicada com ativação com HBTU/DIPEA. No protocolo de síntese em fase sólida foram utilizados na posição 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH e na posição 1 Boc-His(Boc)-OH. O grupo ivDde foi clivado do péptido na resina de acordo com um procedimento da literatura modificado (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603), utilizando hidrato de hidrazina a 4% em DMF. A seguir Fmoc-Glu-OtBu foi acoplado ao grupo amino libertado utilizando HBTU/DIPEA para ativação seguido da remoção do grupo Fmoc com piperidina a 20% em DMF. Ácido palmítico foi acoplado ao grupo amino resultante após ativação com HBTU/DIPEA. O grupo alil-éster foi removido empregando o procedimento descrito na literatura (S. Ficht, R.J.Payne, R.T. Guy, C.-H. Wong, *Chem. Eur. J.* 14, 2008, 3620-3629) seguido por ativação do terminal C com HOBt/DIC em DMF e adição de n-

propilamina. O péptido foi clivado da resina com mistura de King (D.S. King, C.G. Fields, G.B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266).

O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa numa coluna Waters (Sunfire, Prep C18) usando um gradiente de acetonitrilo/água (ambos os tampões com TFA a 0,1%).

Finalmente, a massa molecular do péptido purificado foi confirmada através de LC-MS.

De um modo análogo, foram sintetizados os outros péptidos listados na Tabela 2.

Tabela 2: Lista de péptidos sintetizados e comparação do peso molecular calculado vs. verificado

| SEQ ID NO | massa calculada | massa verificada |
|-----------|-----------------|------------------|
| 4         | 4553,1          | 4552,4           |
| 5         | 4422,0          | 4421,4           |
| 6         | 5046,9          | 5046,8           |
| 7         | 4396,0          | 4395,1           |
| 8         | 4610,2          | 4609,8           |
| 9         | 4518,1          | 4518,2           |
| 10        | 4624,2          | 4624,6           |
| 11        | 4425,0          | 4424,4           |
| 12        | 4352,0          | 4351,2           |
| 13        | 4395,0          | 4394,1           |
| 14        | 4396,9          | 4396,0           |
| 15        | 4395,0          | 4394,4           |
| 16        | 4483,0          | 4482,0           |
| 17        | 4483,0          | 4483,2           |
| 18        | 4439,9          | 4439,1           |

|    |        |        |
|----|--------|--------|
| 19 | 4481,1 | 4480,5 |
| 20 | 4440,9 | 4440,0 |
| 21 | 4439,0 | 4438,2 |
| 22 | 4468,0 | 4467,9 |
| 23 | 4537,2 | 4536,5 |
| 24 | 4440,0 | 4439,5 |
| 25 | 4438,0 | 4437,4 |
| 26 | 4468,1 | 4467,2 |
| 27 | 4466,1 | 4465,3 |
| 28 | 4454,0 | 4454,0 |
| 29 | 4438,1 | 4437,3 |
| 30 | 4426,0 | 4425,9 |
| 31 | 4424,0 | 4423,9 |
| 32 | 4310,9 | 4310,3 |
| 33 | 4308,9 | 4308,3 |
| 34 | 4468,0 | 4467,9 |
| 35 | 4439,9 | 4439,4 |
| 36 | 4438,0 | 4437,3 |
| 37 | 4454,0 | 4453,9 |
| 38 | 4452,0 | 4451,9 |
| 39 | 4425,9 | 4425,9 |
| 40 | 4468,0 | 4467,4 |
| 41 | 4466,0 | 4465,4 |
| 42 | 4310,8 | 4310,3 |
| 43 | 4308,9 | 4308,3 |
| 44 | 4468,0 | 4467,4 |
| 45 | 4494,1 | 4493,4 |
| 46 | 4423,0 | 4422,3 |
| 47 | 4482,0 | 4482,0 |
| 48 | 4466,1 | 4465,4 |
| 49 | 4597,1 | 4596,4 |
| 50 | 4424,0 | 4423,5 |

|    |        |        |
|----|--------|--------|
| 51 | 4496,1 | 4495,2 |
| 52 | 4625,2 | 4626,0 |
| 53 | 4452,1 | 4452,0 |
| 54 | 4509,1 | 4509,0 |
| 55 | 4494,0 | 4493,7 |
| 56 | 4450,0 | 4449,6 |
| 57 | 4742,4 | 4741,6 |
| 58 | 4698,4 | 4698,0 |
| 59 | 4538,2 | 4538,3 |
| 60 | 4552,2 | 4552,1 |
| 61 | 4508,1 | 4507,7 |
| 62 | 4490,0 | 4490,2 |
| 63 | 4474,0 | 4474,3 |
| 64 | 4474,0 | 4474,3 |
| 65 | 4496,1 | 4495,5 |
| 66 | 4338,9 | 4338,4 |
| 67 | 4496,1 | 4495,7 |
| 68 | 4551,2 | 4550,5 |
| 69 | 4422,1 | 4421,5 |
| 70 | 4466,1 | 4465,5 |
| 71 | 4539,1 | 4538,8 |
| 72 | 4525,0 | 4524,8 |
| 73 | 4562,1 | 4561,5 |
| 74 | 4539,1 | 4538,4 |
| 75 | 4510,1 | 4509,4 |
| 76 | 4381,0 | 4380,3 |
| 77 | 4551,1 | 4550,5 |
| 78 | 4553,1 | 4552,7 |
| 79 | 4567,1 | 4566,7 |
| 80 | 4583,1 | 4582,4 |
| 81 | 4454,0 | 4453,5 |
| 82 | 4696,3 | 4695,8 |

|     |         |         |
|-----|---------|---------|
| 83  | 4567, 1 | 4566, 7 |
| 84  | 4596, 2 | 4595, 4 |
| 85  | 4610, 2 | 4609, 7 |
| 86  | 4513, 0 | 4512, 8 |
| 87  | 4624, 2 | 4623, 4 |
| 88  | 4623, 2 | 4622, 5 |
| 89  | 4856, 5 | 4856, 3 |
| 90  | 4554, 1 | 4553, 7 |
| 91  | 4646, 1 | 4645, 8 |
| 92  | 4626, 2 | 4625, 5 |
| 93  | 4596, 1 | 4595, 4 |
| 94  | 4596, 1 | 4595, 3 |
| 95  | 4610, 2 | 4609, 5 |
| 96  | 4640, 2 | 4639, 8 |
| 97  | 4582, 1 | 4581, 7 |
| 98  | 4651, 3 | 4651, 1 |
| 99  | 4672, 3 | 4672, 1 |
| 100 | 4638, 3 | 4638, 0 |
| 101 | 4638, 3 | 4638, 2 |
| 102 | 4652, 2 | 4652, 2 |
| 103 | 4664, 2 | 4663, 7 |
| 104 | 4830, 4 | 4830, 3 |
| 105 | 5711, 5 | 5711, 2 |
| 106 | 4806, 6 | 4806, 5 |
| 107 | 4766, 5 | 4766, 0 |
| 108 | 4792, 6 | 4792, 6 |
| 109 | 4834, 6 | 4834, 5 |
| 110 | 4778, 5 | 4778, 9 |
| 111 | 4724, 3 | 4723, 9 |
| 112 | 4595, 2 | 4594, 7 |
| 113 | 4637, 2 | 4636, 7 |
| 114 | 4508, 1 | 4507, 7 |

|     |         |         |
|-----|---------|---------|
| 115 | 4580, 1 | 4579, 4 |
| 116 | 4596, 1 | 4595, 4 |
| 117 | 4594, 2 | 4593, 4 |
| 118 | 4539, 1 | 4538, 6 |
| 119 | 4424, 0 | 4423, 4 |
| 120 | 4553, 1 | 4552, 5 |
| 121 | 4466, 1 | 4466, 0 |
| 122 | 4337, 0 | 4336, 5 |
| 123 | 4511, 0 | 4511, 0 |
| 124 | 4525, 1 | 4525, 0 |
| 125 | 4624, 2 | 4623, 7 |
| 126 | 4652, 2 | 4651, 7 |
| 127 | 4638, 2 | 4637, 7 |
| 128 | 4555, 1 | 4554, 3 |
| 129 | 4569, 1 | 4568, 6 |
| 131 | 4381, 0 | 4380, 9 |
| 133 | 4506, 2 | 4505, 4 |
| 134 | 4470, 0 | 4470, 0 |
| 135 | 4484, 0 | 4484, 0 |
| 136 | 4468, 1 | 4468, 0 |
| 137 | 4463, 0 | 4462, 4 |
| 138 | 4475, 2 | 4475, 8 |
| 139 | 4495, 2 | 4495, 6 |
| 140 | 4555, 1 | 4554, 0 |
| 142 | 4482, 1 | 4481, 4 |
| 143 | 4468, 0 | 4467, 0 |
| 144 | 4440, 0 | 4439, 1 |
| 145 | 4442, 0 | 4440, 0 |
| 146 | 4468, 0 | 4466, 1 |
| 147 | 4441, 0 | 4438, 8 |
| 148 | 4464, 1 | 4462, 2 |
| 149 | 4506, 2 | 4505, 4 |



|     |         |         |
|-----|---------|---------|
| 150 | 4453, 1 | 4453, 6 |
| 151 | 4468, 0 | 4467, 9 |
| 152 | 4593, 2 | 4592, 1 |
| 153 | 4506, 2 | 4505, 1 |
| 155 | 4423, 9 | 4423, 9 |
| 156 | 4452, 0 | 4451, 9 |
| 157 | 4454, 0 | 4453, 9 |
| 158 | 4464, 1 | 4462, 8 |
| 159 | 4506, 2 | 4504, 8 |
| 161 | 4581, 2 | 4580, 7 |
| 162 | 4565, 2 | 4564, 2 |
| 163 | 4567, 1 | 4566, 4 |
| 164 | 4468, 1 | 4468, 0 |
| 166 | 4541, 1 | 4540, 8 |
| 173 | 4442, 0 | 4441, 9 |
| 174 | 4609, 2 | 4608, 3 |
| 175 | 4595, 2 | 4594, 8 |
| 183 | 4214, 6 | 4214, 1 |
| 184 | 4188, 6 | 4190, 7 |
| 185 | 4259, 7 | 4259, 0 |
| 186 | 4231, 7 | 4231, 0 |
| 187 | 4188, 6 | 4188, 4 |
| 188 | 4174, 6 | 4172, 0 |
| 189 | 4075, 5 | 4074, 8 |
| 190 | 4145, 6 | 4145, 1 |
| 191 | 4057, 4 | 4056, 2 |
| 192 | 4043, 4 | 4043, 4 |
| 193 | 4043, 4 | 4043, 2 |
| 196 | 4496, 1 | 4494, 4 |
| 197 | 4577, 3 | 4575, 6 |
| 198 | 4563, 2 | 4561, 2 |
| 199 | 4593, 2 | 4591, 2 |

|     |        |        |
|-----|--------|--------|
| 200 | 4591,3 | 4589,7 |
| 201 | 4548,3 | 4546,2 |
| 202 | 4536,2 | 4534,0 |
| 203 | 4534,2 | 4532,4 |
| 204 | 4548,3 | 4546,2 |
| 205 | 4591,3 | 4590,4 |
| 206 | 4565,3 | 4567,0 |
| 207 | 4710,3 | 4710,6 |
| 208 | 4562,1 | 4559,6 |
| 209 | 4620,3 | 4618,8 |
| 210 | 4618,4 | 4616,1 |
| 211 | 4533,3 | 4532,4 |
| 212 | 4575,3 | 4573,5 |
| 213 | 4493,1 | 4493,4 |
| 214 | 4521,1 | 4523,4 |
| 215 | 4535,2 | 4536,9 |
| 217 | 4544,2 | 4545,0 |
| 219 | 4546,2 | 4545,3 |
| 221 | 4495,1 | 4494,4 |
| 222 | 4523,1 | 4522,4 |
| 226 | 4622,2 | 4621,6 |
| 227 | 4631,2 | 4629,6 |

De um modo análogo, podem ser sintetizados os seguintes péptidos da Tabela 3:

Tabela 3: Lista de péptidos que podem ser sintetizados de um modo análogo.

| SEQ ID NO |
|-----------|
| 130       |
| 132       |
| 141       |

|     |
|-----|
| 154 |
| 160 |
| 165 |
| 167 |
| 168 |
| 169 |
| 170 |
| 171 |
| 172 |
| 176 |
| 177 |
| 178 |
| 179 |
| 180 |
| 181 |
| 182 |
| 218 |
| 223 |
| 228 |
| 229 |

### **Exemplo 8: Estabilidade química e solubilidade**

A solubilidade e a estabilidade química dos compostos peptídicos foram avaliadas tal como é descrito nos Métodos. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Estabilidade química e solubilidade

| SEQ ID NO | Estabilidade |        | Solubilidade [mg/ml] |        |
|-----------|--------------|--------|----------------------|--------|
|           | pH 4,5       | pH 7,4 | pH 4,5               | pH 7,4 |
| 35        | 100          | 100    | >1000                | >1000  |
| 36        | 99,7         | 100    | >1000                | >1000  |

|     |      |      |       |        |
|-----|------|------|-------|--------|
| 44  | 99,1 | 99,4 | >1000 | >1000  |
| 24  | 100  | 100  | >1000 | >1000  |
| 25  | 99,6 | 99,6 | >1000 | >1000  |
| 66  | 100  | 98,1 | >1000 | >1000  |
| 82  | 98,4 | 99,9 | >1000 | >1000  |
| 126 | 99,5 | 91,4 | >1000 | >1000  |
| 85  | 95,9 | 85,8 | >1000 | >968,6 |
| 97  | 99,5 | 96,5 | >2000 | >2000  |
| 70  | 98,2 | 97,5 | >1000 | >1000  |
| 4   | 99,5 | 98,8 | >815  | >910   |
| 117 | 98,3 | 87,2 | >1000 | >1000  |
| 121 | 100  | 90,5 | >1000 | >980   |
| 195 |      |      | 0     | >985   |

**Exemplo 9: Dados in vitro sobre o recetor de GLP-1 e glucagon**

As potências dos compostos peptídicos nos recetores de GLP-1 e glucagon foram determinadas através da exposição de células expressando o recetor de glucagon humano (hGlucagon R) ou o recetor de GLP-1 humano (hGLP-1 R) aos compostos listados em concentrações crescentes e medindo o AMPc formado tal como descrito nos Métodos.

Os resultados são mostrados na Tabela 5:

Tabela 5. Valores de EC50 de derivados de exendina-4 nos recetores de GLP-1 e Glucagon (indicados em pM)

| SEQ ID NO | EC50 hGLP-1R | EC50 hGlucagon-R |
|-----------|--------------|------------------|
| 2         | 0,7          | > 10000000       |
| 3         | 56,6         | 1,0              |
| 4         | 5            | 4                |

|    |      |      |
|----|------|------|
| 5  | 11   | 109  |
| 6  | 141  | 18,9 |
| 7  | 3,5  | 20,7 |
| 8  | 6,3  | 2,3  |
| 9  | 2,2  | 4,1  |
| 10 | 9,2  | 1,7  |
| 11 | 3,6  | 25,7 |
| 12 | 4,6  | 263  |
| 13 | 3,1  | 281  |
| 14 | 4,6  | 94,7 |
| 15 | 6,6  | 176  |
| 16 | 2,8  | 117  |
| 17 | 1,7  | 93,1 |
| 18 | 2,6  | 152  |
| 19 | 1,9  | 104  |
| 20 | 3,8  | 104  |
| 21 | 3,8  | 144  |
| 22 | 1,1  | 2,4  |
| 23 | 5,6  | 126  |
| 24 | 1,9  | 9,4  |
| 25 | 4,2  | 40,6 |
| 26 | 5,1  | 5,4  |
| 27 | 7,7  | 25,1 |
| 28 | 5,5  | 12,6 |
| 29 | 5,9  | 87,9 |
| 30 | 3,2  | 7    |
| 31 | 1,7  | 9,3  |
| 32 | 10,2 | 188  |
| 33 | 11,2 | 473  |
| 34 | 1,5  | 6,7  |
| 35 | 1,5  | 14,2 |
| 36 | 2,7  | 45,9 |

|    |       |       |
|----|-------|-------|
| 37 | 1, 5  | 12, 9 |
| 38 | 2, 9  | 53, 1 |
| 39 | 2, 7  | 7, 6  |
| 40 | 2, 6  | 4, 8  |
| 41 | 3, 3  | 20, 7 |
| 42 | 10, 2 | 199   |
| 43 | 4, 1  | 443   |
| 44 | 2, 7  | 12    |
| 45 | 7, 5  | 19, 9 |
| 46 | 3, 2  | 25, 1 |
| 47 | 2, 2  | 10, 3 |
| 48 | 5, 9  | 53, 6 |
| 49 | 1, 1  | 2, 9  |
| 50 | 3, 3  | 11, 1 |
| 51 | 2, 7  | 3     |
| 52 | 1, 9  | 2     |
| 53 | 5, 4  | 6, 5  |
| 54 | 4, 8  | 4     |
| 55 | 5, 4  | 15, 8 |
| 56 | 4, 5  | 29, 3 |
| 57 | 45    | 8     |
| 58 | 45, 6 | 15, 1 |
| 59 | 7, 9  | 6, 8  |
| 60 | 38, 4 | 19, 3 |
| 61 | 5, 3  | 16    |
| 62 | 3, 9  | 10, 6 |
| 63 | 4, 9  | 8, 4  |
| 64 | 3, 1  | 6, 9  |
| 65 | 5     | 5, 6  |
| 66 | 8, 4  | 113   |
| 67 | 15, 7 | 3     |
| 68 | 7, 9  | 5, 7  |

|     |       |       |
|-----|-------|-------|
| 69  | 44, 8 | 52, 4 |
| 70  | 6, 5  | 40, 9 |
| 71  | 20, 5 | 5, 6  |
| 72  | 25, 9 | 386   |
| 73  | 4, 1  | 1, 7  |
| 74  | 4, 2  | 1, 3  |
| 75  | 11, 1 | 12, 5 |
| 76  | 44, 9 | 162   |
| 77  | 4, 3  | 11, 9 |
| 78  | 17, 8 | 1, 6  |
| 79  | 23, 3 | 7, 5  |
| 80  | 5, 8  | 1     |
| 81  | 48    | 7, 1  |
| 82  | 11, 7 | 4, 7  |
| 83  | 53, 9 | 41, 3 |
| 84  | 8, 1  | 4, 3  |
| 85  | 8, 1  | 10, 4 |
| 86  | 4, 9  | 3, 5  |
| 87  | 3     | 1, 3  |
| 88  | 2, 4  | 1, 6  |
| 89  | 35, 6 | 13, 7 |
| 90  | 8, 8  | 3, 7  |
| 91  | 15, 1 | 8, 9  |
| 92  | 26    | 1     |
| 93  | 10, 7 | 2, 6  |
| 94  | 5, 2  | 2, 1  |
| 95  | 20, 6 | 9, 2  |
| 96  | 74, 3 | 3, 4  |
| 97  | 3, 5  | 1     |
| 98  | 9, 6  | 1, 4  |
| 99  | 15, 9 | 2, 6  |
| 100 | 13, 5 | 2     |

|     |      |      |
|-----|------|------|
| 101 | 9,8  | 1,7  |
| 102 | 7,2  | 1,1  |
| 103 | 10,1 | 1,7  |
| 104 | 6,5  | 1,1  |
| 105 | 7,9  | 1    |
| 106 | 210  | 10,5 |
| 107 | 188  | 37,8 |
| 108 | 197  | 9    |
| 109 | 430  | 28,6 |
| 110 | 213  | 7,2  |
| 111 | 8,1  | 2,5  |
| 112 | 33,6 | 21,1 |
| 113 | 11,4 | 5,4  |
| 114 | 62,3 | 31,1 |
| 115 | 2,4  | 1,9  |
| 116 | 6    | 3,6  |
| 117 | 3,8  | 16,5 |
| 118 | 15,3 | 4,3  |
| 119 | 30,8 | 41,2 |
| 121 | 6,1  | 23,7 |
| 122 | 24,9 | 156  |
| 123 | 2,6  | 9,7  |
| 124 | 3    | 8,4  |
| 125 | 31,4 | 6,9  |
| 126 | 6,6  | 6,8  |
| 127 | 14,7 | 9,4  |
| 128 | 6,2  | 1,6  |
| 129 | 14,8 | 4,1  |
| 131 | 9,1  | 24,9 |
| 138 | 5,5  | 9,2  |
| 140 | 1,3  | 1,5  |
| 142 | 4,1  | 2,1  |



|     |       |       |
|-----|-------|-------|
| 150 | 6     | 35, 5 |
| 152 | 3, 2  | 2, 3  |
| 155 | 2, 5  | 25, 1 |
| 156 | 2, 9  | 12, 5 |
| 161 | 5     | 2, 4  |
| 162 | 3, 1  | 2, 4  |
| 173 | 5, 7  | 5, 9  |
| 174 | 2, 6  | 1, 9  |
| 175 | 2, 5  | 3, 1  |
| 196 | 7, 8  | 1, 8  |
| 197 | 6, 8  | 5, 8  |
| 198 | 8, 2  | 2, 4  |
| 199 | 10, 1 | 7, 2  |
| 200 | 4, 6  | 4, 4  |
| 201 | 22, 7 | 29, 6 |
| 202 | 26, 2 | 6, 9  |
| 203 | 34, 9 | 13, 1 |
| 204 | 34, 1 | 12, 5 |
| 205 | 12, 3 | 5, 2  |
| 206 | 3, 2  | 12, 5 |
| 207 | 1, 1  | 1, 2  |
| 208 | 2, 0  | 1, 3  |
| 209 | 5, 4  | 1, 9  |
| 210 | 6, 7  | 3, 0  |
| 211 | 15, 5 | 26, 4 |
| 212 | 14, 1 | 6, 6  |
| 213 | 2, 7  | 59, 1 |
| 214 | 4, 2  | 16, 0 |
| 215 | 5, 3  | 42, 6 |
| 216 | 4, 7  | 19, 5 |
| 217 | 4, 3  | 2, 1  |
| 219 | 2, 1  | 3, 7  |

|     |     |      |
|-----|-----|------|
| 220 | 2,0 | 2,3  |
| 221 | 1,5 | 9,2  |
| 222 | 1,8 | 2,9  |
| 226 | 1,4 | 19,1 |
| 227 | 1,4 | 1,1  |

#### **Exemplo 10: Testes de farmacocinética**

Os perfis farmacocinéticos foram determinados tal como é descrito nos Métodos. Os valores de  $T_{1/2}$  e  $C_{máx}$  calculados são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6. Perfis farmacocinéticos de derivados de exendina-4.

| SEQ ID NO | $T_{1/2}$ [h] | $C_{máx}$ [ng/ml] |
|-----------|---------------|-------------------|
| 35        | 3,6           | 4910              |
| 36        | 3,8           | 5260              |
| 44        | 3,4           | 2450              |
| 24        | 3,7           | 6560              |
| 8         | 3,3           | 2680              |
| 126       | 1,5           | 3160              |
| 97        | 3,2           | 2000              |
| 4         | 2,8           | 3590              |
| 117       | 2,7           | 5000              |
| 5         | 1,7           | 3180              |

#### **Exemplo 11: Efeito de SEQ ID NO: 97 no esvaziamento gástrico e na passagem intestinal em ratinhos NMRI fêmeas**

Ratinhos NMRI fêmeas, pesando em média 25-30 g, receberam 0,02 mg/kg de SEQ ID NO: 97, Liraglutido (SEQ ID NO: 195) como composto de referência, ou solução salina tamponada

com fosfato (controle de veículo) por via subcutânea, 30 min antes da administração do bolo colorido. 30 min depois, a avaliação do conteúdo estomacal e passagem intestinal foi feita (Fig. 1a, b).

Noutro estudo, foi administrado por via subcutânea a ratinhos NMRI fêmeas, pesando em média 25-30 g, 0,02 e 0,002 mg/kg de SEQ ID NO: 97 ou solução salina tamponada com fosfato (controle de veículo), 30 min antes da administração do bolo colorido. 30 min depois, foi feita a avaliação do conteúdo estomacal e da passagem intestinal (Fig. 1c, d).

No estudo com o composto de referência Liraglutido, SEQ ID NO: 97 reduziu a passagem intestinal em 67% (*versus* 44% e 34%, *respetivamente*) e o aumento do conteúdo gástrico em 90% (*versus* 19% e 21%, *respetivamente*) ( $p < 0,0001$  *versus* controle de veículo e *versus* comparadores, ANOVA de 1 via, seguido do teste *post-hoc* de Newman-Keul) (Fig. 1a, b).

Quando SEQ ID NO: 97 foi testada a 0,02 e 0,002 mg/kg, s.c. *versus* controle de PBS, a passagem intestinal foi reduzida em 43% e 63%, *respetivamente*, e o conteúdo gástrico aumentou 37% e 47%, *respetivamente* ( $p < 0,0001$  *versus* controle de veículo, ANOVA de 1 via, seguido de teste *post-hoc* de Dunnett) (Fig. 1c, d).

#### **Exemplo 12: Efeito de SEQ ID NO: 97 com ingestão de alimentos durante 22 horas em ratinhos NMRI fêmeas**

Aos ratinhos NMRI fêmeas alimentados, pesando em média 25-30 g, foi administrado 0,01 ou 0,1 mg/kg de SEQ ID NO: 97 ou solução salina tamponada com fosfato (controle de

veículo) por via subcutânea, diretamente antes do início da monitorização da alimentação (tempo = 0 h). A fase de luzes apagadas (fase escura) começou 4 horas depois.

Nas doses testadas, SEQ ID NO: 97 demonstrou uma redução dependente da dose da ingestão de alimento, atingindo 23% ( $p < 0,0001$ ) e 66% ( $p < 0,0001$ , ANOVA-RM de 2 vias, teste *post hoc* de Dunnett) no final do estudo, respetivamente (Fig. 2).

**Exemplo 13: Efeitos agudos e subcrónicos de SEQ ID NO: 97 após tratamento subcutâneo na glicose no sangue e peso corporal em ratinhos C57BL/6NCr1 fêmeas com obesidade induzida pela dieta (DIO) (10 meses a dieta rica em gordura)**

1) Perfil de glicose

Após colheita de amostras de sangue para determinar o nível basal da glicose no sangue, foram administrados a ratinhos C57BL/6NCr1 fêmeas adultos com obesidade induzida pela dieta 3, 10 ou 100 µg/kg de SEQ ID NO: 97 ou solução tamponada com fosfato (controlo de veículo em dieta padrão ou rica em gordura) por via subcutânea. Em momentos predefinidos, foram tomadas mais amostras de sangue para medir a glicose no sangue e gerar o perfil de glicose no sangue ao longo de 24 h.

Nas doses testadas, SEQ ID NO: 97 demonstrou uma diminuição significativa dependente da dose de glicose no sangue em comparação com ratinhos de controlo de DIO, com duração de pelo menos 8 h no grupo de dose baixa e média e >24 h no

grupo de dose alta ( $p < 0,0001$ , ANOVA-RM de 2 vias, teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 3, média  $\pm$  SEM).

## 2) Peso corporal

Ratinhos C57BL/6NCrl fêmeas obesos foram tratados durante 4 semanas uma vez por dia por via subcutânea de manhã, no início da fase de luz (luzes acesas 12 h) com SEQ ID NO: 97 3, 10 ou 100  $\mu\text{g/kg}$  ou veículo. O peso corporal foi registado diariamente e o teor de gordura corporal foi determinado antes do início do tratamento e após 4 semanas de tratamento.

O tratamento com SEQ ID NO: 97 reduziu o peso corporal, enquanto que no grupo de controlo de dieta rica em gordura pode-se observar um aumento no peso corporal. Estas alterações resultaram de uma diminuição (ou aumento no grupo de controlo HFD) na gordura corporal, tal como mostrado pelas mudanças absolutas no teor de gordura corporal. Essas mudanças atingiram significância estatística no grupo de dose média e alta (\*:  $p < 0,05$ , ANOVA de 1 via, teste *post hoc* de Dunnett, Tabela 7).

Tabela 7. Alteração do peso em ratinhos com DIO ao longo de um período de tratamento de 4 semanas (média  $\pm$  SEM)

| Exemplo (Dose)                    | Alteração do peso global (g) | Alteração da gordura corporal (g) |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Dieta padrão de controlo          | $-0,7 \pm 0,5$               | $-1,1 \pm 0,5$                    |
| Dieta rica em gordura de controlo | $1,3 \pm 0,5$                | $1,0 \pm 0,4$                     |
| SEQ ID NO: 97 (3                  | $-0,9 \pm 1,0$               | $-0,5 \pm 0,8$                    |

|                           |             |             |
|---------------------------|-------------|-------------|
| µg/kg)                    |             |             |
| SEQ ID NO: 97 (10 µg/kg)  | -3,0 ± 1,4* | -2,5 ± 1,0* |
| SEQ ID NO: 97 (100 µg/kg) | -2,3 ± 0,9* | -2,4 ± 0,8* |

**Exemplo 14: Efeitos agudos e subcrônicos de SEQ ID NO: 97 após tratamento subcutâneo na glicose no sangue e HbA1c em ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas**

1. Perfil de glicose

Após colheita de amostras de sangue para determinar o nível basal da glicose no sangue, foram administrados a ratinhos db/db diabéticos alimentados fêmeas 3, 10 ou 100 µg/kg de SEQ ID NO: 97 ou solução tamponada com fosfato (controlo tratado com veículo db/db) por via subcutânea. Em momentos predefinidos, foram tomadas mais amostras de sangue para medir a glicose no sangue e gerar o perfil de glicose no sangue ao longo de 24 h.

Nas doses testadas, SEQ ID NO: 97 demonstrou uma diminuição significativa na glicose no sangue em comparação com os ratinhos db/db de controlo, com duração de até 8 h no grupo de dose baixa e média e >24 h no grupo de dose alta ( $p < 0,0001$  para ratinhos de controlo magros;  $p < 0,01$  1-8 h após tratamento para dose baixa e média,  $p \leq 0,0002$  4-24 h para dose elevada; ANOVA-RM de 2 vias, teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 4, média ± SEM).

## 2. Glicose no sangue e HbA1c

Ratinhos diabéticos fêmeas foram tratados durante 4 semanas uma vez por dia por via subcutânea com 3, 10 ou 100 µg/kg de SEQ ID NO: 97 ou veículo. A glicose no sangue e HbA1c foram determinadas antes do início do tratamento e no final do estudo após 4 semanas de tratamento.

Antes do início do tratamento, não foram detetadas diferenças significativas nos níveis de glicose no sangue entre os grupos db/db, apenas os animais de controlo magros apresentaram níveis de glicose no sangue significativamente menores. Durante as 4 semanas de tratamento, os níveis de glicose aumentaram no grupo de controlo db/db tratado com veículo, indicando um agravamento da situação diabética. Todos os animais tratados com SEQ ID NO: 97 mostraram um nível de glicose no sangue inferior significativo que os ratinhos de controlo db no final do estudo ( $p < 0,0001$  para ratinhos de controlo magros;  $p < 0,01$  em grupos de SEQ ID NO: 97; ANOVA-RM de 2 vias, teste *post hoc* de Dunnett, Fig. 5, média  $\pm$  SEM).

Correspondendo à glicose no sangue, no início do estudo não foram detetadas diferenças significativas nos níveis de HbA1c entre os grupos db/db, apenas os animais de controlo magros tinham níveis inferiores significativos. Durante as 4 semanas de tratamento, HbA1c aumentou no grupo de controlo de db/db tratado com veículo, correspondente ao aumento dos níveis de glicose no sangue. Os animais tratados com doses elevadas de SEQ ID NO: 97 apresentaram um nível de HbA1c inferior significativo ao dos ratinhos de controlo db no final do estudo ( $p < 0,0001$ , ANOVA-RM de 2 vias, teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 6, média  $\pm$  SEM).

### **Exemplo 15: Testes Comparativos**

Uma seleção de derivados da exendina-4 da invenção compreendendo um aminoácido funcionalizado na posição 14 foi testada *versus* compostos correspondentes tendo nesta posição 14 um aminoácido "não funcionalizado". Os compostos do par de referência e os valores de EC50 correspondentes nos recetores de GLP-1 e de Glucagon (indicados em pM) são dados na Tabela 8. Tal como mostrado, os derivados da exendina-4 da invenção mostram uma atividade superior em comparação com os compostos com um aminoácido "não funcionalizado" na posição 14.

Tabela 8. Comparação de derivados de exendina-4 compreendendo um aminoácido não funcionalizado na posição 14 vs. derivados de exendina-4 compreendendo um aminoácido funcionalizado na posição 14. Os valores de EC50 nos Recetores de GLP-1 e de glucagon são indicados em pM. (M=metionina, K=lisina, Nle=norleucina,  $\gamma$ E-x53=(S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, Ac=acetato)

| SEQ ID NO | EC50 hGLP-1 R | EC50 hGlucagon-R | resíduo na posição 14 |
|-----------|---------------|------------------|-----------------------|
| 182       | 5,8           | 419,0            | M                     |
| 115       | 2,4           | 1,9              | K( $\gamma$ E-x53)    |
|           |               |                  |                       |
| 183       | 1020,0        | 916,0            | K                     |
| 97        | 6,8           | 1,2              | K( $\gamma$ E-x53)    |
|           |               |                  |                       |
| 194       | 159,0         | 1290,0           | K(Ac)                 |
| 184       | 85,7          | 991,0            | M                     |
| 4         | 5,0           | 4,0              | K( $\gamma$ E-x53)    |
|           |               |                  |                       |



|     |       |        |            |
|-----|-------|--------|------------|
| 185 | 75,7  | 262,0  | M          |
| 125 | 31,4  | 6,9    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 186 | 102,0 | 590,0  | M          |
| 84  | 8,1   | 4,3    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 187 | 152,0 | 195,0  | M          |
| 78  | 17,8  | 1,6    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 188 | 89,6  | 186,0  | M          |
| 74  | 4,2   | 1,3    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 189 | 5,6   | 1680,0 | M          |
| 24  | 2,0   | 9,8    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 190 | 21,3  | 1560,0 | M          |
| 75  | 11,1  | 12,5   | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 192 | 6,8   | 478    | Nle        |
| 30  | 3,2   | 7,0    | K (γE-x53) |
|     |       |        |            |
| 224 | 1,3   | 2930   | L          |
| 216 | 4,7   | 19,5   | K (γE-x70) |
|     |       |        |            |
| 225 | 0,7   | 2870   | L          |
| 215 | 5,3   | 42,6   | K (γE-x70) |

**Exemplo 16: Efeitos agudos e crônicos de SEQ ID NO: 24 após tratamento subcutâneo no peso corporal em ratinhos C57BL/6NCrl machos com obesidade induzida pela dieta (DIO)**

## Peso corporal

Ratinhos C57BL/6NCrl machos obesos foram tratados durante 3 semanas duas vezes por dia por via subcutânea com SEQ ID NO: 24 0,5, 1,5, 5 ou 15 µg/kg ou veículo. O peso corporal foi registado diariamente e o teor de gordura corporal foi determinado antes do início e após 3 semanas de tratamento.

O tratamento com SEQ ID NO: 24 reduziu significativamente o peso corporal nas dosagens de 1,5, 5 e 15 µg/kg (\*:  $p < 0,05$ , ANOVA de 1 via, Teste *post hoc* de Dunnett, Tabela 9, Fig. 7 e 8). Estas alterações resultaram de uma diminuição da gordura corporal, tal como mostrado pelas alterações absolutas no teor de gordura corporal (Tabela 9, Fig. 9).

Tabela 9. Alteração do peso em ratinhos com DIO ao longo de um período de tratamento de 3 semanas (média  $\pm$  SEM)

| Exemplo (Dose)                    | Alteração do peso global (g) | Alteração da gordura corporal (g) |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Dieta padrão de controlo          | 0,02 $\pm$ 0,2               | -0,02 $\pm$ 0,22                  |
| Dieta rica em gordura de controlo | -0,5 $\pm$ 0,3               | -0,8 $\pm$ 0,3                    |
| SEQ ID NO: 24 (0,5 µg/kg bid)     | -0,9 $\pm$ 0,4               | -0,09 $\pm$ 0,3                   |
| SEQ ID NO: 24 (1,5 µg/kg bid)     | -6,9 $\pm$ 0,7               | -3,9 $\pm$ 0,5                    |
| SEQ ID NO: 24 (5 µg/kg bid)       | -7,4 $\pm$ 0,8               | -4,4 $\pm$ 0,7                    |
| SEQ ID NO: 24 (15 µg/kg bid)      | -9,1 $\pm$ 0,7               | -6,7 $\pm$ 0,4                    |

**Exemplo 17: Efeitos agudos e crónicos de SEQ ID NO: 24 após tratamento subcutâneo na glicose no sangue e HbA1c em**

### **ratinhos db/db diabéticos deficientes em recetor de leptina fêmeas**

#### 1. Perfil de glicose

Após colheita de amostras de sangue para determinar o nível basal da glicose no sangue, a ratinhos db/db diabéticos alimentados fêmeas foi administrada SEQ ID NO: 24 50 µg/kg ou solução tamponada com fosfato (controlo db/db tratados com veículo) duas vezes por dia por via subcutânea. Em momentos predefinidos, foram tomadas mais amostras de sangue para medir a glicose no sangue e gerar o perfil de glicose no sangue ao longo de 24 h.

Na dose testada, SEQ ID NO: 24 demonstrou uma diminuição significativa da glicose no sangue em comparação com os ratinhos db/db de controlo, com duração >24 h ( $p < 0,001$ ; ANOVA-RM de 2 vias, Teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 10, média  $\pm$  SEM).

#### 2. Glicose no sangue & HbA1c

Ratinhos diabéticos fêmeas foram tratados durante 4 semanas por via subcutânea com SEQ ID NO: 24 50 µg/kg ou veículo duas vezes por dia. A glicose no sangue e HbA1c foram determinadas antes do início do tratamento e no final do estudo após 4 semanas de tratamento.

Antes do início do tratamento, não foram detetadas diferenças significativas nos níveis de glicose no sangue entre os grupos db/db, apenas os animais de controlo magros apresentaram níveis de glicose no sangue significativamente inferiores. Durante as 4 semanas de tratamento, os níveis

de glicose aumentaram no grupo de db/db de controlo tratados com veículo, indicando um agravamento da situação diabética. Os animais tratados com SEQ ID NO: 24 apresentaram um nível de glicose no sangue significativamente menor que os ratinhos db de controlo no final do estudo ( $p < 0,01$  no grupo de SEQ ID NO: 24, ANOVA-RM de 2 vias, Teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 11, média  $\pm$  SEM).

Correspondendo à glicose no sangue, no início do estudo não foram detetadas diferenças significativas nos níveis de HbA1c entre os grupos db/db, apenas os animais de controlo magros tiveram níveis inferiores significativos. Durante as 4 semanas de tratamento, HbA1c aumentou no grupo de db/db de controlo tratados com veículo, correspondendo ao aumento dos níveis de glicose no sangue. Os animais tratados com SEQ ID NO: 24 apresentaram um nível de HbA1c significativamente menor que os ratinhos de controlo db no final do estudo ( $p < 0,001$ , ANOVA-RM de 2 vias, Teste *post hoc* de Dunnett; Fig. 12, média  $\pm$  SEM).

Tabela 10. Sequências

| SEQ. ID | sequência                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1*      | H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                          |
| 2*      | H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH <sub>2</sub>                                                          |
| 3*      | H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-M-N-T-OH                                                                         |
| 4       | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                    |
| 5       | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                 |
| 6       | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K( $\gamma$ E-x53)-NH <sub>2</sub> |

|     |                                                                                                              |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7   | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 8   | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 9   | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x75)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 10  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(n-Propyl)        |
| 11* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 12* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-Aib-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 13* | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 14* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 15* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 16  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-E-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 17  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-E-A-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 18  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-E-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 19  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-E-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 20  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-E-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 21  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-E-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 22  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-E-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 23* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-K-K-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 24  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 25  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>      |
| 26  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 27  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 28  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-K-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 29  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |

|    |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 31 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>              |
| 32 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                         |
| 33 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                          |
| 34 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-E-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 35 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 36 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>              |
| 37 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 38 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-Q-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>              |
| 39 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 40 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 41 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>              |
| 42 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                         |
| 43 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                          |
| 44 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 45 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 46 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 47 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 48 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 49 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 50 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                    |
| 51 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 52 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |

|    |                                                                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                  |
| 54 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\beta$ A- $\beta$ A-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 55 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x74)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 56 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x74)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                  |
| 57 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x60)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 58 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x60)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                  |
| 59 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 60 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x77)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 61 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x79)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 62 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x80)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 63 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x81)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 64 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x82)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 65 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 66 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                       |
| 67 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>         |
| 68 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 69 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                       |
| 70 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 71 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Orn( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>         |
| 72 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Dab( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>         |
| 73 | H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 74 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>           |
| 75 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>         |

|     |                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 77  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 78  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 79  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 80  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-D-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 81  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-D-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>       |
| 82* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-R-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 83* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-R-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>       |
| 84  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 85  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 86  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 87  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-E-R-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 88  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-K-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 89  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x60)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 90  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x69)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 91  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x72)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 92  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 93  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 94  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 95  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 96  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 97  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(yE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |



|     |                                                                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(pyrrolidin)                                                                                  |
| 99  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(benzyl)                                                                                      |
| 100 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(tert.butyl)                                                                                  |
| 101 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-N(diethyl)                                                                                      |
| 102 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-N(morpholin)                                                                                    |
| 103 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH(CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> )                                                           |
| 104 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH]  |
| 105 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>24</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH] |
| 106 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                          |
| 107 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -OH]                                                        |
| 108 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                          |
| 109 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                          |
| 110 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -CH <sub>3</sub> ]                                          |
| 111 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K-NH <sub>2</sub>                                                                               |
| 112 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K-NH <sub>2</sub>                                                                                           |
| 113 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-K-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 114 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-K-NH <sub>2</sub>                                                                                             |
| 115 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 116 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 117 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 118 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                               |

|      |                                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 119  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>      |
| 120  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 121  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 122  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x53)-E-S-R-A-A-Aib-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>      |
| 123  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 124  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-A-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 125  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 126  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 127  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 128  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 129  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 130  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 131* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(GABA-x70)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 132* | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-Aib-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 133  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-E-K-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |
| 134  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>        |
| 135  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>        |
| 136  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(x52)-E-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>        |
| 137  | H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 138  | H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 139  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x76)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 140  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 141  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(Phospho1)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>   |

|     |                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X95)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 143 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 144 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-K-A-Aib-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 145 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-K-A-S-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 146 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-K-A-L-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 147 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-K-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 148 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 149 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x76)-D-S-K-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 150 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-S-L-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 151 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-E-Q-A-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 152 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 153 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-E-Q-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 154 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 155 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 156 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 157 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 158 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-S-Q-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 159 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x76)-D-S-Q-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |
| 160 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x61)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 161 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 162 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>     |
| 163 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>    |
| 164 | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-X70)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>  |

|      |                                                                                                                                                                                                   |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-E-G-G-P-S-S-G-K-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 166  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 167  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x59)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 168  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x61)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 169  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x64)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 170  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x65)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 171  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x73)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 172  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-E-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 173  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                 |
| 174  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 175  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 176  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 177  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>24</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH] |
| 178  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH[(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH]  |
| 179  | H-S-MeQ-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 180  | H-S-MeQ-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 181  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                  |
| 182* | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                                   |
| 183* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                                  |
| 184* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                                  |
| 185* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-R-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                                  |
| 186* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                                                                                                  |

|      |                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 187* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-Aib-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                           |
| 188* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-D-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                             |
| 189* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                             |
| 190* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-S-R-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                           |
| 191* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Nle-E-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                           |
| 192* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Nle-D-S-K-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                           |
| 193* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-Nle-D-S-Q-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                           |
| 194* | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(Ac)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2                         |
| 195* | H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K( $\gamma$ E-x53)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G-OH                                |
| 196  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-S-K-R-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 197  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2             |
| 198  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2             |
| 199  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-K-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 200  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 201  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-D-E-Q-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 202  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2             |
| 203  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2             |
| 204  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-E-S-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 205  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-S-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |
| 206* | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-K-A-K-L-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2             |
| 207  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-D-E-Q-R-A-K-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2 |
| 208  | H-S-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-S-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2               |
| 209  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-K-R-R-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2          |

|                                      |                                                                                                                              |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 210                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-K-R-R-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>          |
| 211                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-K-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>          |
| 212                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x76)-D-K-R-A-A-Q-L-F-I-E-W-L-K-A-dAla-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>          |
| 213                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-E-A-A-K-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 214                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 215                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 216                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 217                                  | H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 218                                  | H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>             |
| 219                                  | H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>            |
| 220                                  | H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>            |
| 221                                  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>            |
| 222                                  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-X70)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>            |
| 223                                  | H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>            |
| 224*                                 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-L-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                              |
| 225*                                 | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-L-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub>                              |
| 226                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 227                                  | H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-D-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 228                                  | H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| 229                                  | H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E- $\gamma$ E-x53)-E-E-E-A-A-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH <sub>2</sub> |
| *composto fora do âmbito da invenção |                                                                                                                              |

**LISTAGEM DAS SEQUÊNCIAS**

<110> Sanofi

<120> Derivados de Exendina-4 como Duplos Agonistas de  
GLP1/Glucagon

<130> DE2012/151WOPCT

<150> EP12306232

<151> 2012-10-09

<150> EP13305222

<151> 2013-02-27

<160> 229

<170> PatentIn versão 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> *Heloderma suspectum*

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 1

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 Ser  
35

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (30)..(30)

<223> Arg é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 2

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

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr  
20 25

<210> 4

<211> 39



<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 4

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 5

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 5

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 6

<211> 40

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> Lys é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 6

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser | Lys |
|     | 35  |     |     |     |     |     | 40  |

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 7

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 8

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 9

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 9

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-n-propilo

<400> 10

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 11

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES



<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 12

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Ser

1                      5                      10                      15

Xaa Ala Ala Xaa Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 13

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 13

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

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (17) \dots (17)$ 

<223> Xaa é um aminoácido Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 14

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

Xaa Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 15

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

```
Xaa Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
          20          25          30
```

```
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35
```

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 16

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

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 17

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 18

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

<223> Xaa é um aminoácido Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 18

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

Glu Ala Ala Xaa Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 19



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 20

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 20

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

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 21

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

Glu Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 22

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 23

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 24

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um aminoácido Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 25

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 26

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                   20                                  25                                  30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo aminoácido da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 27



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

Lys Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 28

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 28

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

Lys Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 29

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 29

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

Lys Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 30

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 31

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 32

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 33

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 34

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 34

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 35

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 35



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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 36

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$$

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 37

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

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 38

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 38

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

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 39

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 39

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 40

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 40

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 41

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 41

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 42

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo aminoácido da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 42

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 43

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo aminoácido da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 43



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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 44

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 44

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 45

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 45

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 46

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

<223> Xaa é um aminoácido Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 46

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                    35

<210> 47

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys ((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 47

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 48

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 48

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 49

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como

Lys((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 49

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 50

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys(4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 50

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 51



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como

Lys((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 52

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 53

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(4-octadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 53

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 54

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 54

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 55

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 55

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 56

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 56

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 57

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino]-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 
$$\langle 221 \rangle \bmod \text{RES}$$
$$\langle 222 \rangle \quad (39) \quad \dots \quad (39)$$

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 57

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 58

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 58

```

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35

```

<210> 59

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 59



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

 $\langle 210 \rangle$  60

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 60

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

$\langle 210 \rangle$  61

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo aminoácido da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 61

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 62

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

$$\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$$

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 62

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 63

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 63

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 64

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 65

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 65

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no amino grupo da cadeia lateral  
 como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 66

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 67

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)



<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 67

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 68

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 68

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 69

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 69

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 70

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 70

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 71

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Xaa é um aminoácido Orn

 $\langle 220 \rangle$ 
$$\langle 221 \rangle \text{ MOD RES}$$
 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Orn é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Orn(S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) . . (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 71

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                    35

<210> 72

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Xaa é um aminoácido ácido alfa,gama-diaminobutírico  
(Dab)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Dab é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Dab(S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 72

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

35

<210> 73

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 73

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 74

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 74

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                    35

<210> 75

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20) .. (20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib



<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 75

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 76

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 76

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Xaa | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 77

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 77

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 78

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 78

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Xaa | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 79

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 79

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Xaa | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 80

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 80

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Asp | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 81

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 81

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                    35

<210> 82

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 82

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Glu | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Arg | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>



<400> 83

```

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

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

  Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
              35

```

<210> 84

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 84

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 85

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 85

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 86

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 86

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 87

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 87

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 88

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 88

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 89

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino)-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 89

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 90

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 90

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 91

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 91



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

<210> 92

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 92

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 93

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 93

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 94

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (29) . . (29)

<223> Xaa é um D-Ala

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

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

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 94

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Asn | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     |

<210> 95

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 95

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 96

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \cdot \cdot (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 96

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 97

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 97

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 98

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-pirrolidino

<400> 98

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 99

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-benzilo

<400> 99



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 100

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-*terc*-butilo

<400> 100

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 101

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo N-dietilo

<400> 101

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 102

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo N-morfolino

<400> 102

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 103

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>

<400> 103

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

$\langle 210 \rangle$  104

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

<400> 104

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 105

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{24}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

<400> 105

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 106

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$

<400> 106

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 107

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-OH

<400> 107

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



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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 108

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>

<400> 108

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 109

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>

<400> 109

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 110

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>

<400> 110

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 111

<211> 40

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40) .. (40)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 111

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys  
           35                      40

<210> 112

<211> 40

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (40)..(40)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 112

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys  
35 40

$\langle 210 \rangle$  113

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 113

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys  
           35

<210> 114

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 114

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys  
           35

<210> 115

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 115



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 116

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> LOCAL

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 116

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 117

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 117

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 118

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$ 

<223> Xaa é um aminoácido Aib

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD RES
```

<222> (39) . . (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 118

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     |     |     |     | 35  |

<210> 119

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 119

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 120

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 120

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 121

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 121

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 122

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(hexadecanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 122

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Xaa | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Asn | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 123

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser



<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 123

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 124

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 124

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Ala | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 125

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 125

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 126

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 126

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 127

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 127

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 128

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 128

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 129

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 129

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ser | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     |

<210> 130

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 130

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 131

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES



<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 131

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 132

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 132

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 133

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 133

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     |     |     |     | 35  |

<210> 134

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 134

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 135

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 135

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Glu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 136

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 136

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

Lys Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 137

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 137

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 138

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 138

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

Lys Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Xaa Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 139

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)



<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 139

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 140

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
Lys((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 140

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 141

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys(6-[(4,4-difenil-ciclo-hexiloxi)-hidroxifosforiloxi]-hexanoilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 141

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 142

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 142

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 143

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29) .. (29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 143

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Xaa Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 144

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 144

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Leu | Ser | Lys | Gln | Lys | Asp | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Lys | Ala | Xaa | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 145

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 145

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ser | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 146

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 146

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Leu | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     |

<210> 147

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)



<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 147

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Lys | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 148

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 148

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

Lys Ala Ala Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Xaa Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 149

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 149

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 150

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 150

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 151

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 151

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Lys | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 152

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 152

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Glu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 153

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 153

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 154

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 154

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 155

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)



<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 155

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Ser

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 156

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 156

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 157

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 157

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 158

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 158

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     |

<210> 159

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29) .. (29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 159

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 160

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
Lys((S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 160

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 161

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é um D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 161

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

<210> 162

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 162

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 163

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES



<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 163

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     | 35  |     |     |     |     |     |

<210> 164

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 164

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Xaa | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 165

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 165

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Glu | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Lys | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 166

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 166

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Asn | Thr | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 167

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-(3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino-)-propionilamino]-propionilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 167

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 168

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
Lys((S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 168

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 169

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 169

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 170

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 170

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 171

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)



<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 171

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 172

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 172

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Arg | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Glu | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 173

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 173

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ser | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 174

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 174

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 175

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 175

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ser | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 176

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 176

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 177

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \cdot (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{24}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

<400> 177

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 178

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 CH<sub>2</sub>-COOH

<400> 178

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 179

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (3)$ 

<223> Gln é um alfa-N-MeGln

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$ 

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 179



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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 180

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gin é um alfa-N-MeGln

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 180

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 181

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 181

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 182

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 182

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 183

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 183

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 184

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 184

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 185

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 185

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

```
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Arg Gly Gly Pro Ser
          20           25           30
```

```
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35
```

<210> 186

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 186

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

```
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Lys Gly Gly Pro Ser
          20           25           30
```

```
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35
```

<210> 187

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (28) .. (28)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 187

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Leu | Ser | Lys | Gln | Met | Asp | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Xaa | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 188

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 188

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| His | Xaa | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Leu | Ser | Lys | Gln | Met | Asp | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 189

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é um D-Ser



<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 189

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 190

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é um aminoácido Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 190

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                    35

<210> 191

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa é um aminoácido Nle

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 191

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

<210> 192

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa é um aminoácido Nle

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 192

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

Lys Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
                     20                      25                      30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                     35

<210> 193

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é um D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Xaa é um aminoácido Nle

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 193

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

Gln Ala Ala Gln Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 194

<211> 39

<212> PRT

### <213> Sequência Artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> Análogo de Exendina-4

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (2) \dots (2)$ 

<223> Xaa é um D-Ser

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$$

<223> Lys é um alfa-N-AcLys

 $\langle 220 \rangle$ 

```
<221> MOD_RES
```

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

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 194

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
           35

<210> 195

<211> 31

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Liraglutido

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
 como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<400> 195

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 Arg Gly Arg Gly  
           20                      25                      30

<210> 196

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 196

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 197

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 197

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 198

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4



<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 198

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 199

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 199

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 200

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 200

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 201

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 201

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ala | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 202

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 202

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 203

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 203

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 204

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 204

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 205

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 205

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 206

<211> 39



<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 206

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Lys | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ser | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 207

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
 $\text{Lys}((\text{S})\text{-4-carboxi-4-}((\text{S})\text{-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo})$

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 207

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Arg | Ala | Lys | Glu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ser | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 208

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 208

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 209

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 209

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 210

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 210

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Arg | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 211

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 211

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 212

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa é D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 212

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ala | Gln | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Xaa | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 213

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 213

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Lys | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 214

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial



<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 214

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 215

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 215

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 216

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 216

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 217

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 217

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 218

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 218

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     |

<210> 219

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 219

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 220

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 220

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 221

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 221

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 222

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>



<400> 222

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 223

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é D-Ser

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como Lys((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 223

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 224

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 224

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 225

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 225

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 226

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
 $\text{Lys}((S)\text{-4-carboxi-4-}((S)\text{-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo})$

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 226

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 227

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14) .. (14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
 $\text{Lys}((S)\text{-4-carboxi-4-}((S)\text{-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo})$

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 227

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

<210> 228

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral como  
 $\text{Lys}((\text{S})\text{-4-carboxi-4-}((\text{S})\text{-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo})$

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo  $\text{NH}_2$

<400> 228

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

<210> 229

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Análogo de Exendina-4

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa é Aib

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys é funcionalizado no grupo amino da cadeia lateral  
como Lys((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butirilo)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser é modificado com um grupo NH<sub>2</sub>

<400> 229

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Ala | Arg | Leu | Phe | Ile | Glu | Trp | Leu | Lys | Ala | Gly | Gly | Pro | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Ala | Pro | Pro | Pro | Ser |
|     |     |     | 35  |     |     |     |

Lisboa, 10 de novembro de 2017

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto peptídico possuindo a fórmula (I):



em que Z é uma porção peptídica possuindo a fórmula (II)

**His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-X35-Pro-Pro-Pro-X39-X40 (II),**

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, D-Ser e Aib,

X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, His e Gln funcionalizado com  $\alpha$ -amino, em que Gln pode ser funcionalizado por um H do grupo  $\alpha$ -NH<sub>2</sub> ser substituído por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys, Orn, Dab e Dap, em que o grupo -NH<sub>2</sub> da cadeia lateral tem a função -C(O)-R<sup>5</sup>,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser, Lys e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Glu, Gln, Leu e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,



X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg, Lys e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp, Leu e Glu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser, Glu, Asp e Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala, D-Ala e Thr,

X35 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala ou Glu,

X39 é Ser ou está ausente,

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral pode ter a função  $-C(O)-R^5$  e

$R^5$  é uma porção lipófila selecionada a partir de um grupo hidrato de carbono acíclico linear ou ramificado saturado ou insaturado ( $C_4-C_{30}$ ), e/ou um grupo cíclico saturado, insaturado ou aromático, em que a porção lipófila pode ser unida ao grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral através de um ligador selecionado a partir de  $(\beta-Ala)_{1-4}$ ,  $(\gamma-Glu)_{1-4}$ ,  $(\epsilon-Ahx)_{1-4}$ , ou  $(GABA)_{1-4}$  em todas as formas estereoisoméricas;

$R^1$  representa o grupo N-terminal do composto peptídico e é selecionado a partir de  $NH_2$  e  $NH_2$  mono ou bifuncionalizado,

$R^2$  representa o grupo C-terminal do composto peptídico e é selecionado a partir de

(i) OH ou OH funcionalizado e

(ii)  $NH_2$  ou  $NH_2$  mono ou bifuncionalizado,

ou um sal ou solvato deste, e

em que o composto é um duplo agonista do recetor de GLP-1 e glucagon.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys, Orn, Dab e Dap, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral tem a função  $-C(O)-R^5$ ,

X40 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral pode ser funcionalizado por  $-C(O)-R^5$ , e  $-C(O)-R^5$  é selecionado a partir de:

(S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, 4-Hexadecanoilamino-butiril-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, 4-octadecanoilamino-butiril-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, 6-[(4,4-Difenil-ciclo-hexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-, Hexadecanoil-, (S)-4-Carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentanoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-tetradecanoilamino-butiril-, (S)-4-(11-Benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butiril-,

(S)-4-Carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-docosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-icosanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 3-(3-Octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-(3-Hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-Hexadecanoilamino-propionil-, (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadeca-hidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-tri-hidroxi-hexadecanoilamino)-butiril-, Tetradecanoil-, 11-Carboxi-undecanoil-, 11-Benziloxicarbonil-undecanoilo, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 6-[Hidroxi-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 6-[Hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 4-(Naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, 4-(Bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-

carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-  
 butirilo, (S)-4-Carboxi-2-{(S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-  
 butirilo, (S)-4-Carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-  
 butiririlamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilamino]-butirilo, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-  
 carboxi-4-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-Carboxi-4-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butirilo, (S)-4-Carboxi-2-{(S)-4-carboxi-  
 2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butirilamino}-butirilo, (S)-4-Carboxi-2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-butirilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 Carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-  
 butiririlamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetil-, 2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxi-  
 heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilo, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-{(S)-4-  
 carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-  
 nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino}-  
 butiririlamino)-butirilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 Carboxi-4-(16-1 H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-  
 butiririlamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilo, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(16-

carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-  
 etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilo, (S)-4-  
 Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(17-  
 carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-  
 butirilamino)-butirilo, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-  
 carboxi-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-  
 carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilamino)-etoxi]-  
 etoxi]-acetilamino)-etoxi]-etoxi]-acetilamino)-  
 butirilo, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-  
 butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi]-  
 etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo, (S)-4-  
 Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-  
 carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-  
 etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-  
 butirilamino)-butirilo, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-  
 carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(13-  
 carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-  
 butirilo, (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-  
 pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-  
 butirilo, e (S)-4-Carboxi-4-{(S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-  
 [2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-  
 nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-  
 acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-  
 butirilo.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações  
 1-2, em que:

R<sup>1</sup> é NH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> é NH<sub>2</sub> ou

$R^1$  e  $R^2$  são  $NH_2$ .

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 em que:

X14 é Lys, que é funcionalizado com um grupo  $-C(O)R^5$ , em que  $R^5$  é tal como descrito em qualquer uma das reivindicações 1-2.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4, em que:

X14 é Lys, que é funcionalizado com o grupo  $-C(O)R^5$ , em que  $R^5$  compreende uma porção lipófila, um grupo hidrato de carbono saturado acíclico linear ou ramificado ( $C_{12}$ - $C_{22}$ ) ligado diretamente ao grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral ou ligado ao grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral através de um ligador selecionado a partir do grupo de  $\beta$ -Ala,  $\gamma$ -Glu,  $\beta$ -Ala- $\beta$ -Ala e  $\gamma$ -Glu- $\gamma$ -Glu em todas as formas estereoisoméricas.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que:

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys e Orn,

em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por  $-C(O)-R^5$ ,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln e Lys,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Arg, Lys e Aib,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp, Leu e Glu,

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Arg, Lys, Aib, Ser e Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Ala ou Thr,

X35 representa Ala,

X39 é Ser ou está ausente,

X40 está ausente ou representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral pode ser funcionalizado por  $-C(O)-R^5$  e

$-C(O)-R^5$  é tal como definido na reivindicação 1.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que:

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Lys e Aib.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que:

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de D-Ser e Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados a partir de 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 4-hexadecanoilamino-

butiril-, 4-{3-[ (R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, 4-octadecanoilamino-butiril-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxibenzoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxibenzoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenildodecanoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-{3-[ (R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril- e (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilaminobutiril-,

X15 representa Glu,

X16 representa Ser,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln e Lys,

X18 representa Ala,

X20 representa Gln,

X21 representa Asp,

X28 representa Ala,

X29 representa Gly,

X35 representa Ala,

X39 é Ser

X40 está ausente.



9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que:

X2 representa Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilaminobutiril- e (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-;

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X18 representa Ala,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly e D-Ala,

X35 representa Ala,

X39 é Ser,

X40 está ausente.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que:

X2 representa D-Ser,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilaminobutiril- ou hexadecanoil-;  
 X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Glu e Asp,  
 X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu,  
 X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Glu e Lys  
 X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala,  
 X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Lys e Aib,  
 X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,  
 X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Asn,  
 X29 representa Gly,  
 X35 representa Ala,  
 X39 é Ser,  
 X40 está ausente.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que:

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Aib e D-Ser;  
 X3 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e His;  
 X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados a partir de (S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilaminobutiril-, (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-

carboxi-4-hexadecanoilaminobutirilamino)-butiril-,  
 (S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-  
 butirilamino)-butiril-, 3-(3-  
 Octadecanoilaminopropionilamino)-propionil-, 3-(3-  
 Hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, (S)-4-  
 Carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-, 4-  
 Hexadecanoilamino-butilil- e 4-octadecanoilamino-  
 butiril-,

X15 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu;

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ser e Glu;

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln, Lys e Leu;

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Ala;

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln, Aib e Lys;

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Glu;

X28 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asn, Ser, Aib, Ala e Arg;

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly, Thr, Ala e D-Ala;

X35 representa Ala;

X39 representa Ser e

X40 está ausente.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que:

o Lys funcionalizado na posição 14 é funcionalizado no seu grupo  $\varepsilon$ -amino com  $-C(O)-R^5$ , e  $-C(O)-R^5$  é (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo, (S)-4-carboxi-4-

octadecanoilamino-butirilo, hexadecanoilo ou octadecanoilo.

13. Composto de acordo com reivindicação 12, em que:

X2 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Aib e D-Ser;

X3 representa Gln;

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado por um dos grupos selecionados a partir de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo, hexadecanoilo e octadecanoilo;

X15 representa Glu;

X16 representa Ser;

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg, Gln e Lys;

X18 representa Ala;

X20 representa Gln;

X21 representa Asp;

X28 representa Ala;

X29 representa Gly;

X35 representa Ala;

X39 representa Ser e

X40 está ausente.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, em que:

X2 representa Aib,

X3 representa Gln,

X14 representa Lys, em que o grupo  $-NH_2$  da cadeia lateral é funcionalizado, particularmente por (S)-4-

Carboxi-4-henicosanoilaminobutiril- e (S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-;

X15 representa Asp,

X16 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Lys e Glu,

X17 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Arg e Glu,

X18 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Ala e Arg,

X20 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gln e Lys,

X21 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Asp e Leu,

X28 representa Ala,

X29 representa um resíduo de aminoácido selecionado a partir de Gly e D-Ala,

X35 representa Ala,

X39 é Ser,

X40 está ausente.

15. O composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, selecionado a partir dos compostos de SEQ ID NO.: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181 ou um sal ou solvato deste.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, selecionado a partir dos compostos de SEQ ID NO.: 4-10, 16-22, 24-81, 84-129, 133-164, 166-181, 196-205, 207-223, 226-229 ou um sal ou solvato deste.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado por SEQ ID NO.: 24, ou um sal ou solvato deste.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado por SEQ ID NO.: 35, ou um sal ou solvato deste.
19. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado por SEQ ID NO.: 36, ou um sal ou solvato deste.
20. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado por SEQ ID NO.: 44, ou um sal ou solvato deste.
21. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é representado por SEQ ID NO.: 97, ou um sal ou solvato deste.
22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, que possui uma elevada solubilidade a valores de pH ácido, p. ex. a pH 4,5 a 25 °C, e/ou a valores de pH fisiológico, p. ex., a pH 7,4 a 25°C, em que a solubilidade no referido valor de pH e/ou valores de pH é particularmente pelo menos 0,5 mg/mL, ou pelo menos 1,0 mg/mL.
23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22 para utilização em medicina, particularmente em medicina humana.
24. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 23 que está presente como agente ativo numa composição farmacêutica juntamente com pelo menos um transportador farmacêuticamente aceitável.

25. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 23 ou 24 juntamente com pelo menos um agente terapeuticamente ativo adicional, em que o agente terapeuticamente ativo adicional é selecionado a partir da série de Insulina e derivados de Insulina, GLP-1, análogos de GLP-1 e agonistas do recetor de GLP-1, GLP-1 ligado a polímero e análogos de GLP-1, duplos agonistas de GLP1/GIP, PYY3-36 ou análogos destes, polipéptido pancreático ou análogos deste, agonistas do recetor de Glucagon, agonistas ou antagonistas do recetor de GIP, antagonistas ou agonistas inversos de grelina, Xenina e análogos desta, inibidores de DDP-IV, inibidores de SGLT2, duplos inibidores de SGLT2/SGLT1, Biguanidas Tiazolidinedionas, duplos agonistas de PPAR, Sulfonilureias, Meglitinidas, inibidores de alfa-glucosidase, Amilina e análogos de Amilina, agonistas de GPR119, agonistas de GPR40, agonistas de GPR120, agonistas de GPR142, agonistas sistémicos ou de baixa absorção de TGR5, Cycloset, inibidores de 11-beta-HSD, ativadores da glucocinase, inibidores de DGAT, inibidores da proteína tirosina-fosfatase 1, inibidores da glicose-6-fosfatase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, inibidores da glicogénio-fosforilase, inibidores da fosfoenol-piruvato-carboxicinase, inibidores da glicogénio-sintetase-cinase, inibidores da piruvato-desidrogenase-cinase, antagonistas de alfa2, antagonistas de CCR-2, moduladores do transportador de glicose-4, agonistas do recetor 3 da somatostatina, inibidores da HMG-CoA-redutase, fibratos, ácido nicotínico e seus derivados, agonistas do recetor 1 do ácido nicotínico, agonistas ou moduladores de PPAR-alfa, gama ou alfa/gama,

agonistas de PPAR-delta, inibidores de ACAT, inibidores de absorção do colesterol, substâncias de ligação a ácidos biliares, inibidores de IBAT, inibidores de MTP, moduladores de PCSK9, sobrerreguladores do recetor de LDL por agonistas do recetor  $\beta$  da hormona da tiroide seletivo do fígado, compostos de elevação da HDL, moduladores do metabolismo lipídico, inibidores de PLA2, estimuladores de ApoA-I, agonistas de recetores da hormona da tiroide, inibidores da síntese de colesterol, ácidos gordos omega-3 e seus derivados, substâncias ativas para o tratamento da obesidade, tais como antagonistas de recetores Sibutramina, Tesofensina, Orlistat, CB-1, antagonistas de MCH-1, agonistas e agonistas parciais do recetor MC4, antagonistas de NPY5 ou NPY2, agonistas de NPY4, beta-3-agonistas, leptina ou miméticos de leptina, agonistas do recetor 5HT2c, ou as combinações de bupropiona/naltrexona (CONTRAVE), bupropiona/zonisamida (EMPATIC), bupropiona/fentermina ou pramlintide/metreleptina, QNEXA (Fentermine+topiramato), inibidores de lipase, inibidores de angiogénese, antagonistas de H3, inibidores de AgRP, inibidores de absorção de monoamina tripla (norepinefrina e acetilcolina), inibidores de MetAP2, formulação nasal do bloqueador de canais de cálcio diltiazem, antissentido contra a produção de recetor do fator de crescimento de fibroblastos 4, péptido de direccionamento da proibitina-1, fármacos para influenciar pressão arterial elevada, insuficiência cardíaca crónica ou aterosclerose, tais como antagonistas do recetor da angiotensina II, inibidores de ACE, inibidores de ECE,



diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas de cálcio, hipertensivos de atuação central, antagonistas do recetor alfa-2-adrenérgico, inibidores da endopeptidase neutra, inibidores da agregação de trombócitos.

26. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 23 ou 24 juntamente com pelo menos um agente terapêuticamente ativo adicional, em que o agente terapêuticamente ativo adicional é em particular um composto de GLP-1 e/ou um compostos insulínico e/ou um péptido gastrointestinal.
27. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 23 ou 24 juntamente com pelo menos um agente terapêuticamente ativo adicional, em que o agente terapêuticamente ativo adicional é em particular insulina ou um derivado de insulina.
28. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 23 ou 24, em que a composição farmacêutica é para administração parentérica, de preferência numa forma injetável de dose única, particularmente na forma de uma caneta.
29. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 23-28 para o tratamento ou a prevenção de hiperglicemia, diabetes tipo 2, deficiente tolerância à glicose, diabetes tipo 1, obesidade, síndrome metabólica e distúrbios neurodegenerativos, particularmente para atrasar ou prevenir a progressão da doença em diabetes tipo 2, tratamento de síndrome metabólica, tratamento de

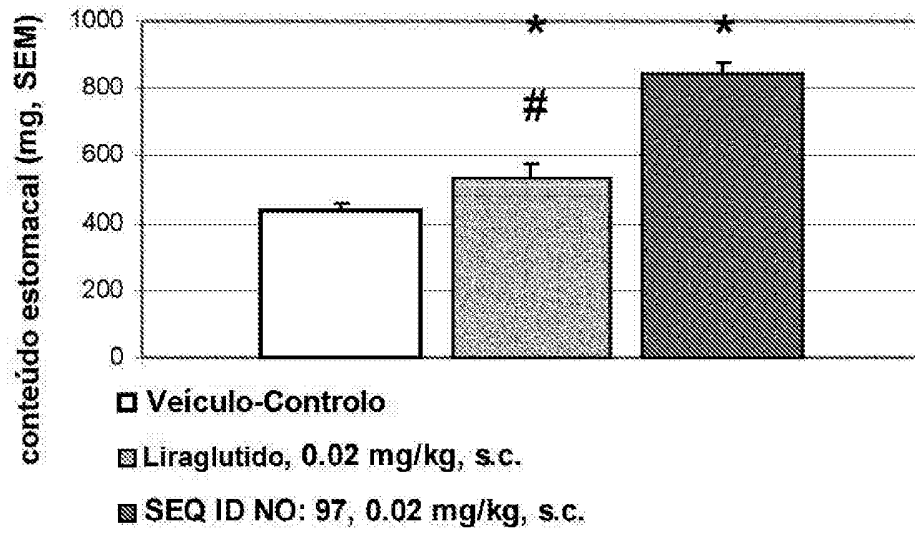
obesidade ou prevenção de excesso de peso, para redução da ingestão de alimentos, aumento do dispêndio de energia, redução do peso corporal, atraso da progressão da tolerância à glicose deficiente (IGT) para diabetes tipo 2; atraso da progressão de diabetes tipo 2 para diabetes que requer insulina; regulação do apetite; indução de saciedade; prevenção de recuperação do peso após perda de peso bem-sucedida; tratamento de uma doença ou um estado relacionado com excesso de peso ou obesidade; tratamento de bulimia; tratamento de compulsão alimentar; tratamento de aterosclerose, hipertensão, IGT, dislipidemia, doença cardíaca coronária, esteatose hepática, tratamento de intoxicação por beta-bloqueantes.

30. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 23-29 para o tratamento ou a prevenção de hiperglicemia, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica ou redução do peso corporal.
31. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 23-29 para tratamento simultâneo de obesidade e diabetes.

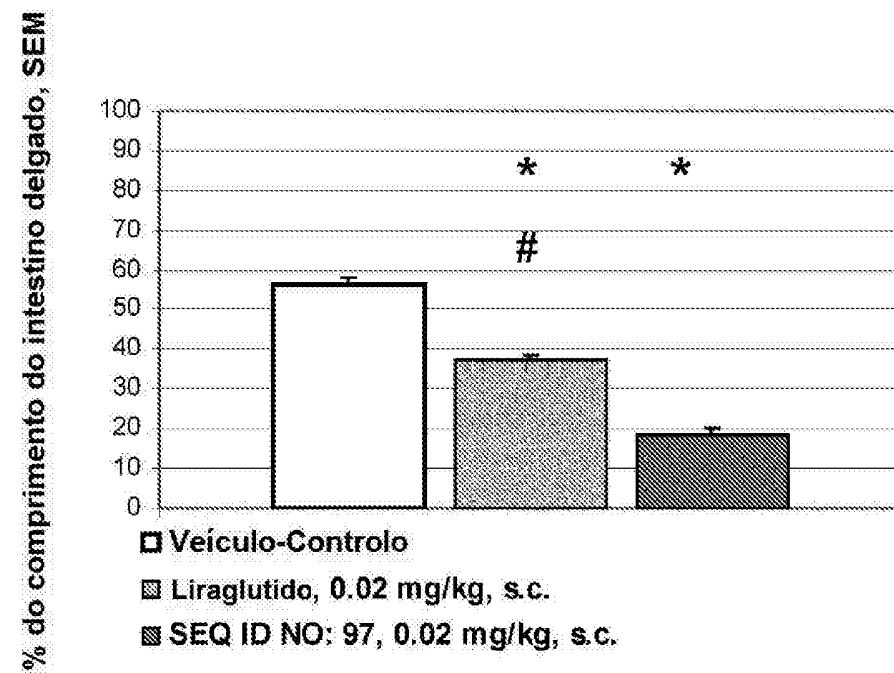
Lisboa, 10 de novembro de 2017

**Fig. 1**

a)

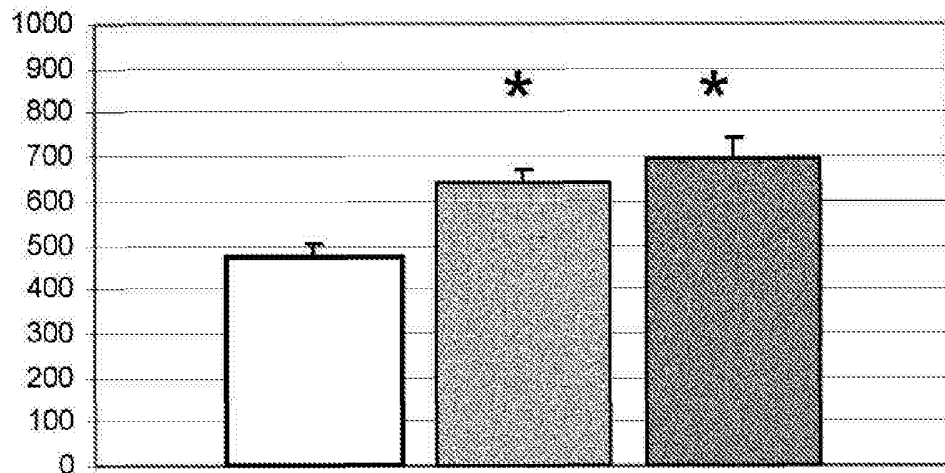


b)



c)

conteúdo estomacal (mg, SEM)



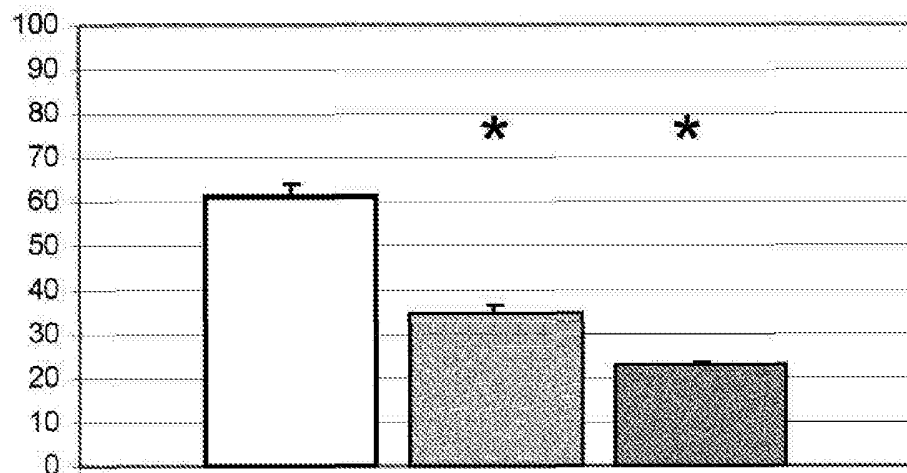
□ Veículo-Controlo

■ SEQ ID NO: 97, 0.002 mg/kg, s.c.

■ SEQ ID NO: 97, 0.02 mg/kg, s.c.

d)

% do comprimento do intestino delgado, SEM



□ Veículo-Controlo

■ SEQ ID NO: 97, 0.002 mg/kg, s.c.

■ SEQ ID NO: 97, 0.02 mg/kg, s.c.

Fig. 2: a)

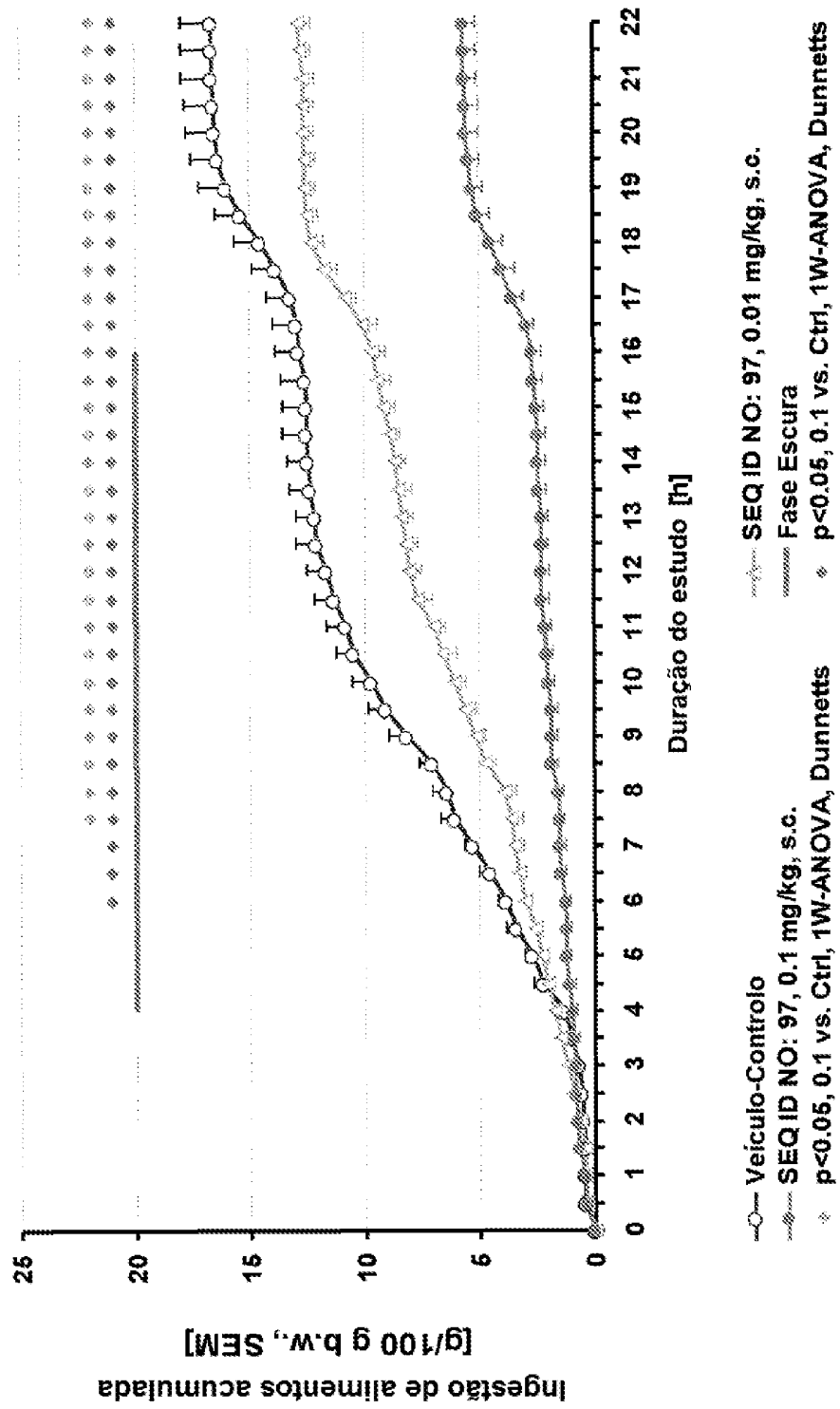


Fig. 3

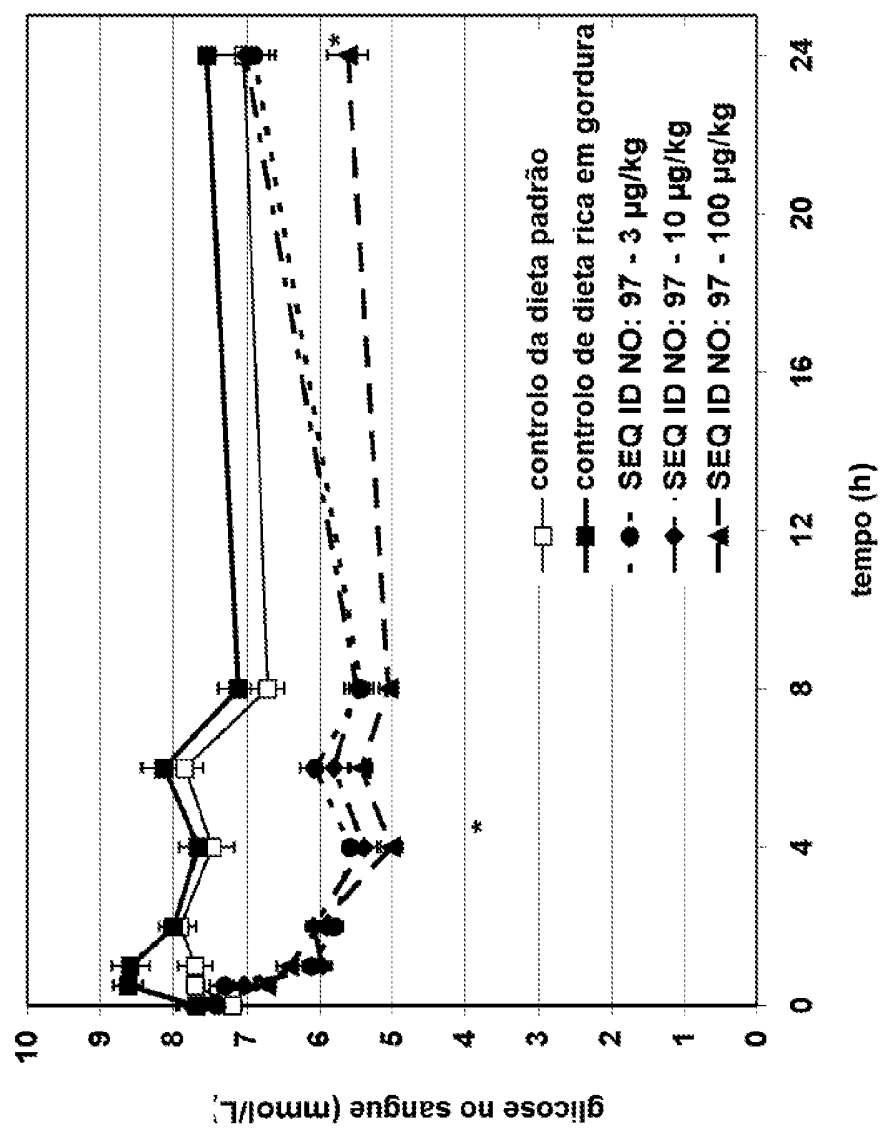
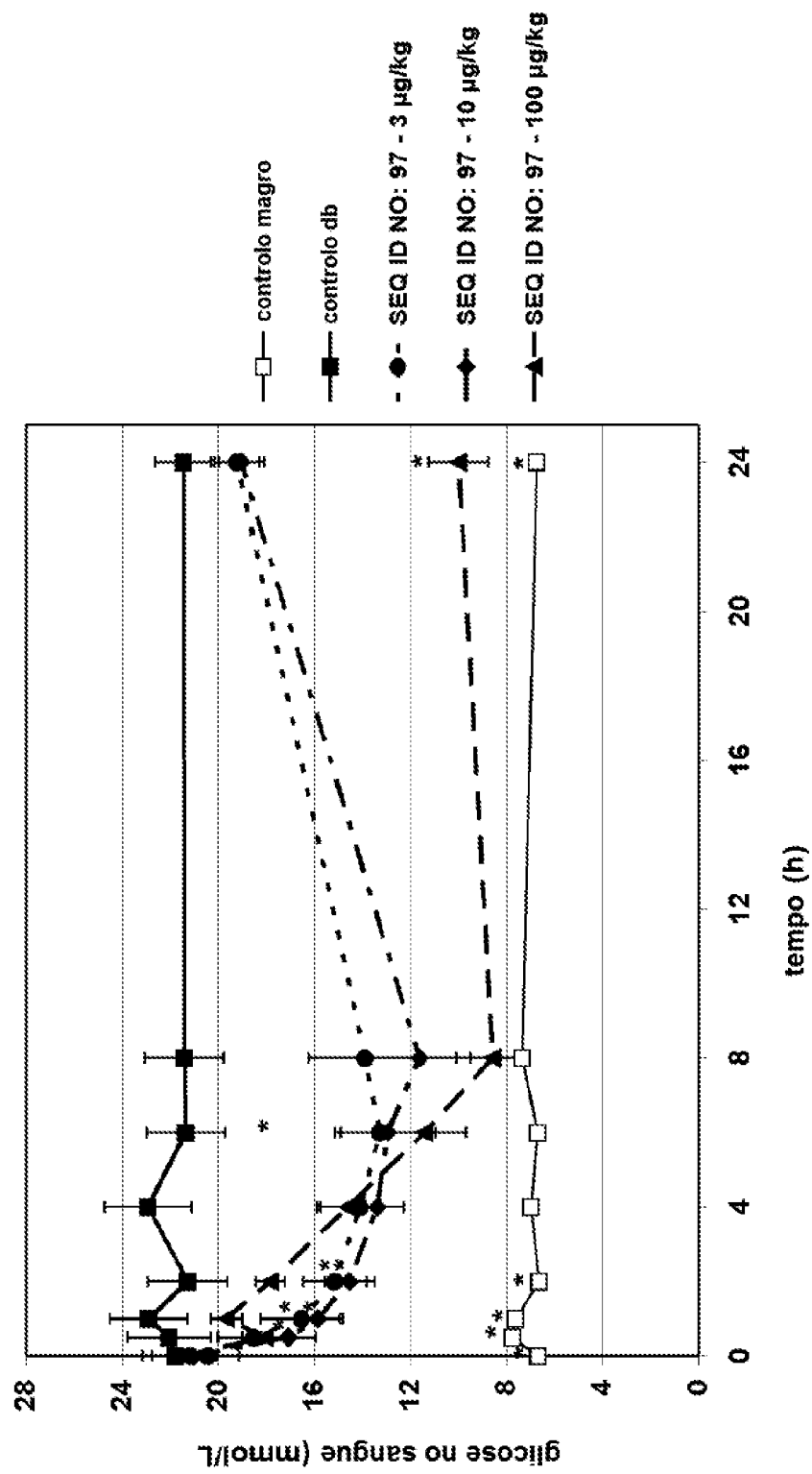


Fig. 4:



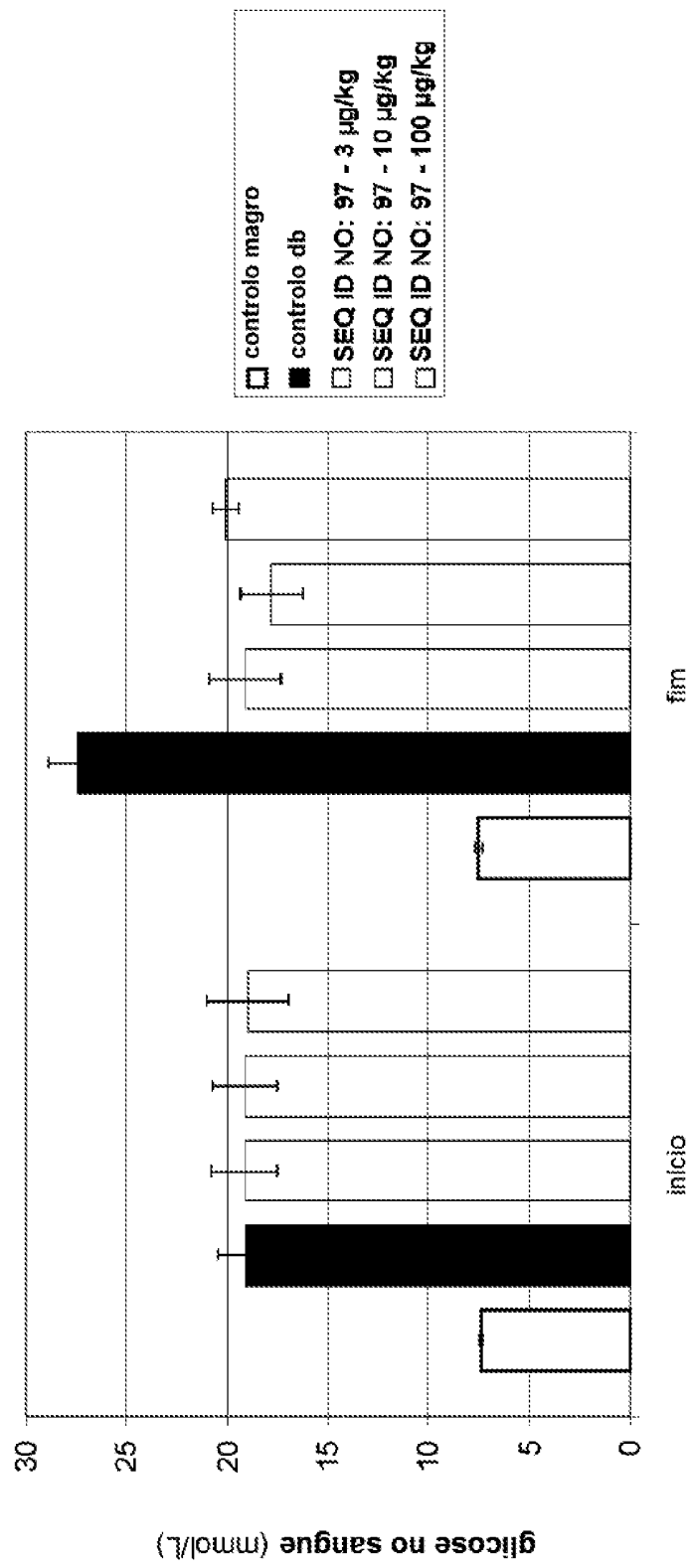


Fig. 5:



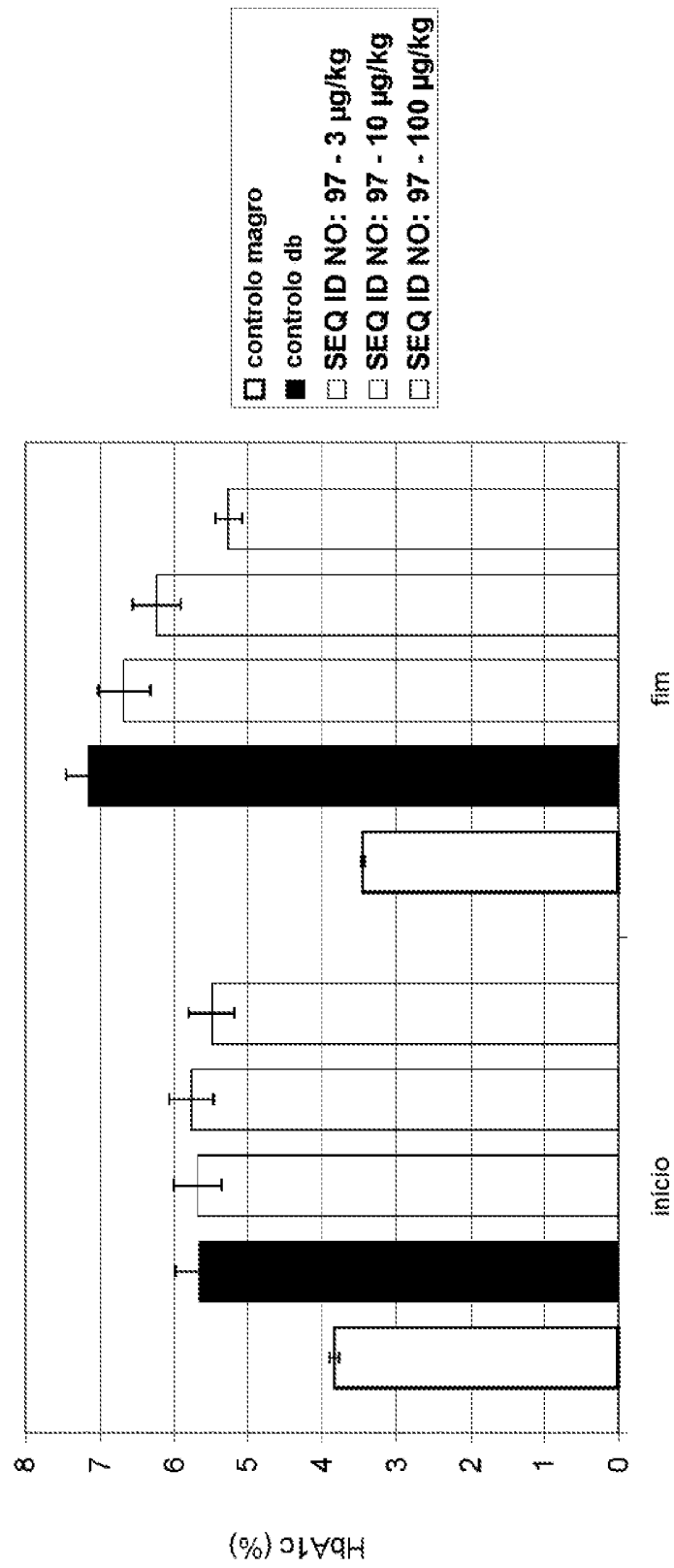


Fig. 6:

Fig. 7:

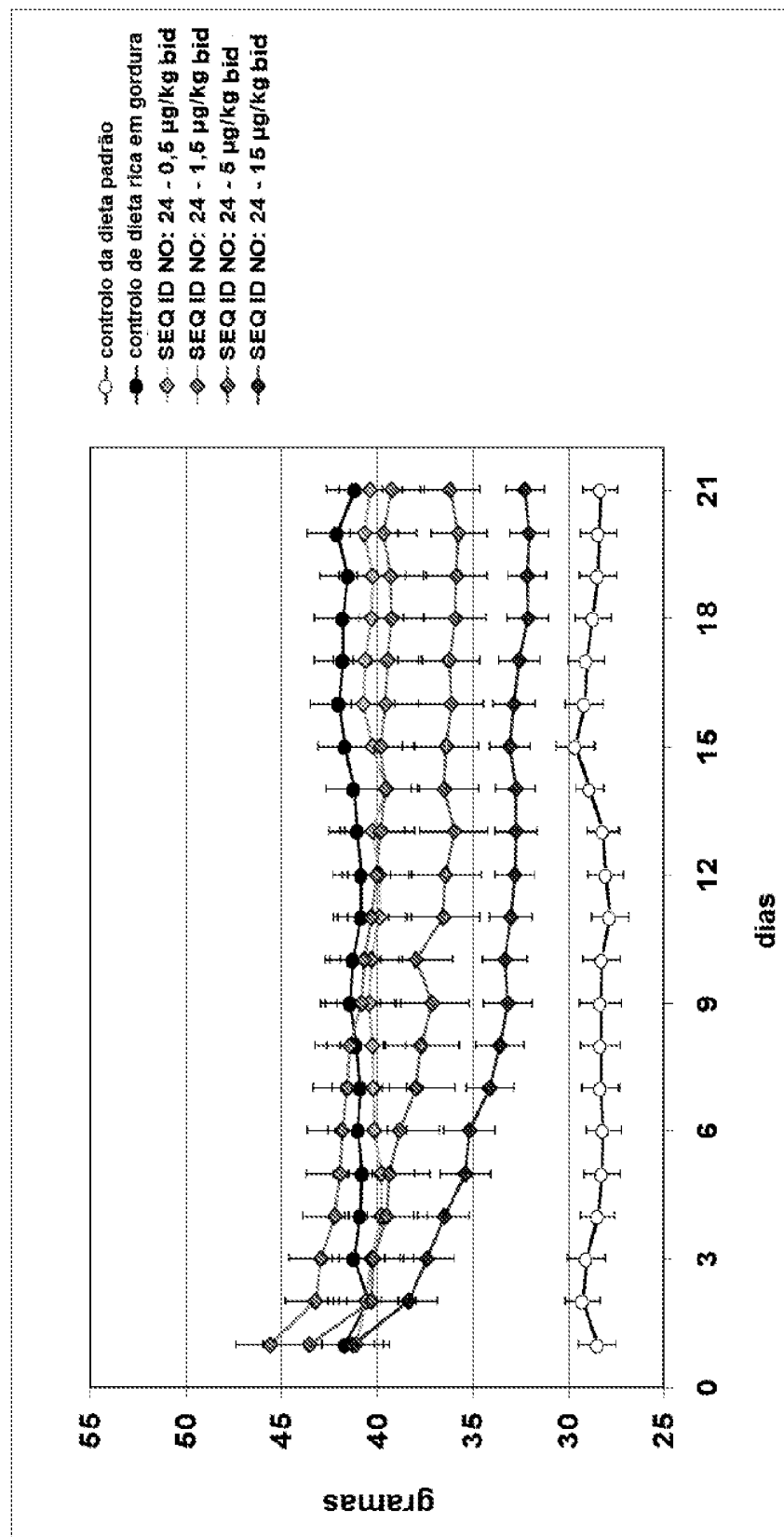


Fig. 8:

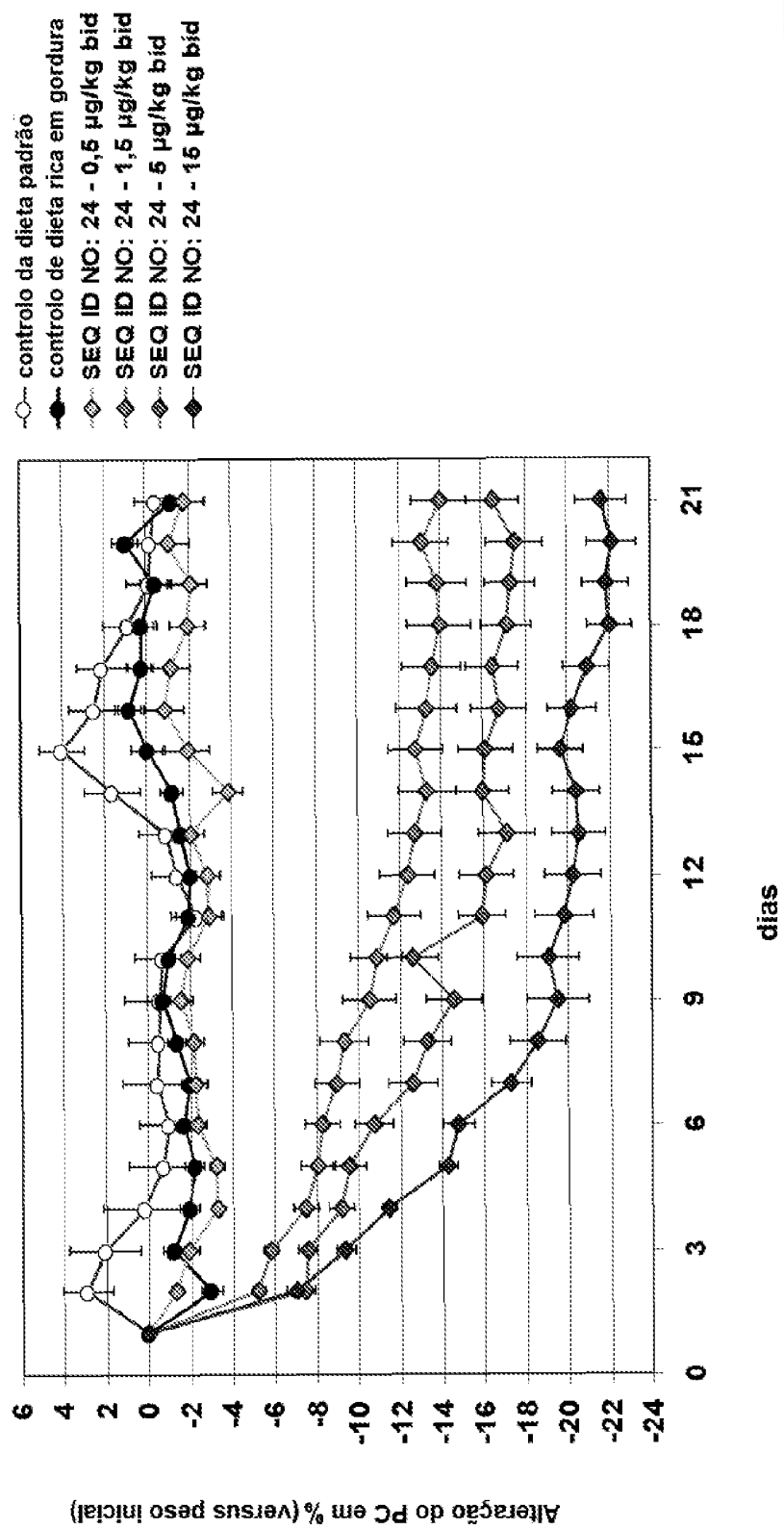


Fig. 9:

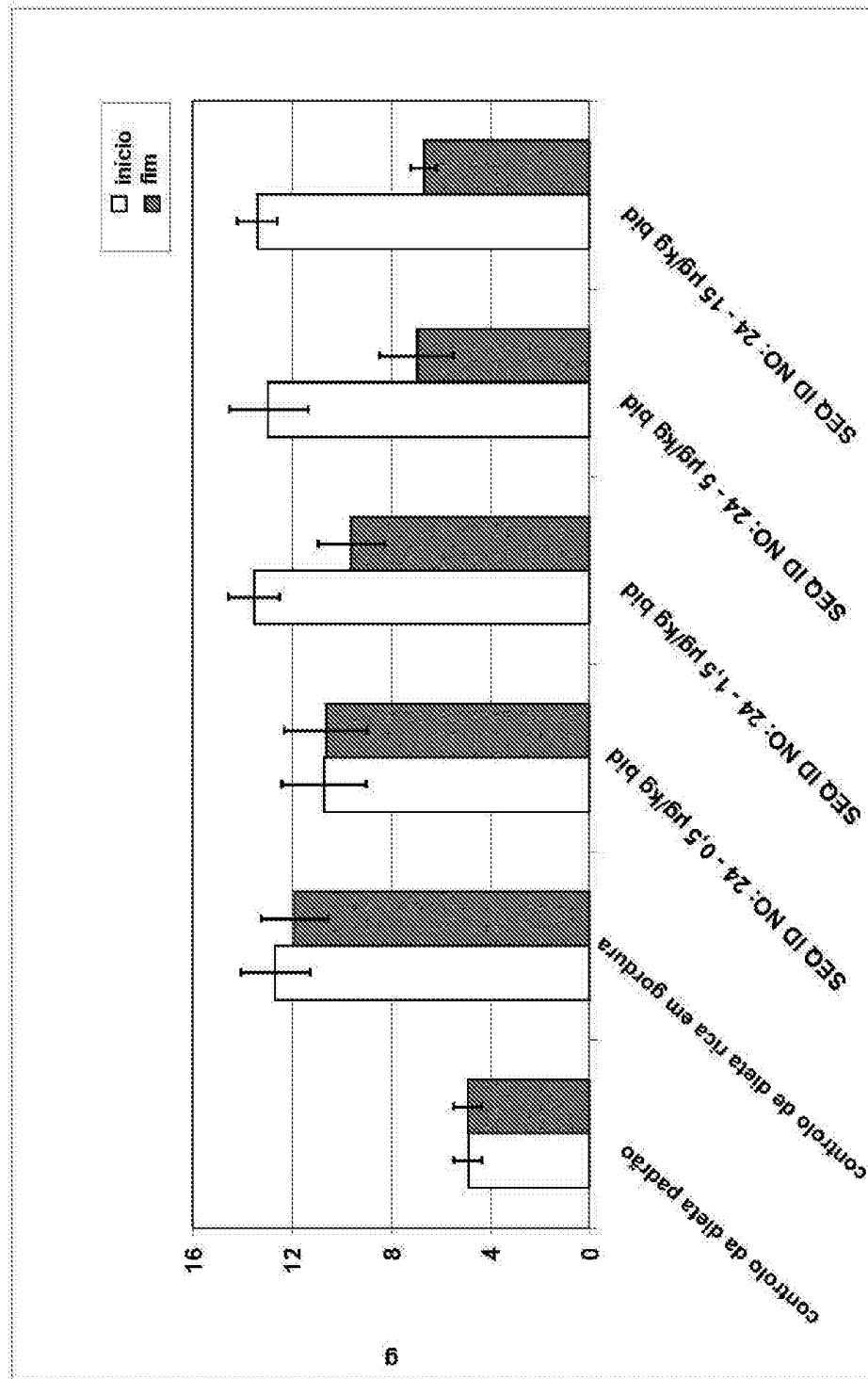


Fig. 10:

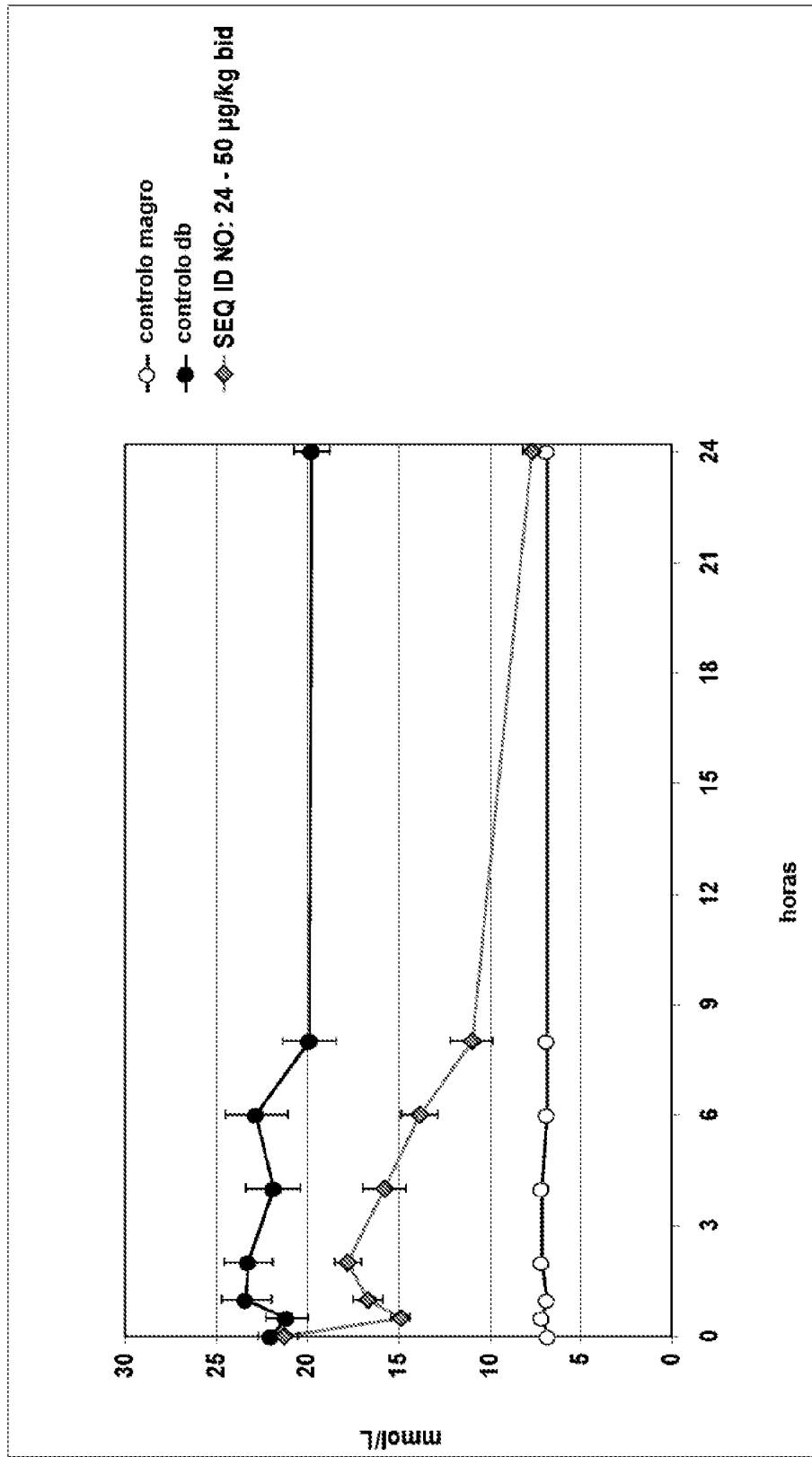


Fig. 11:

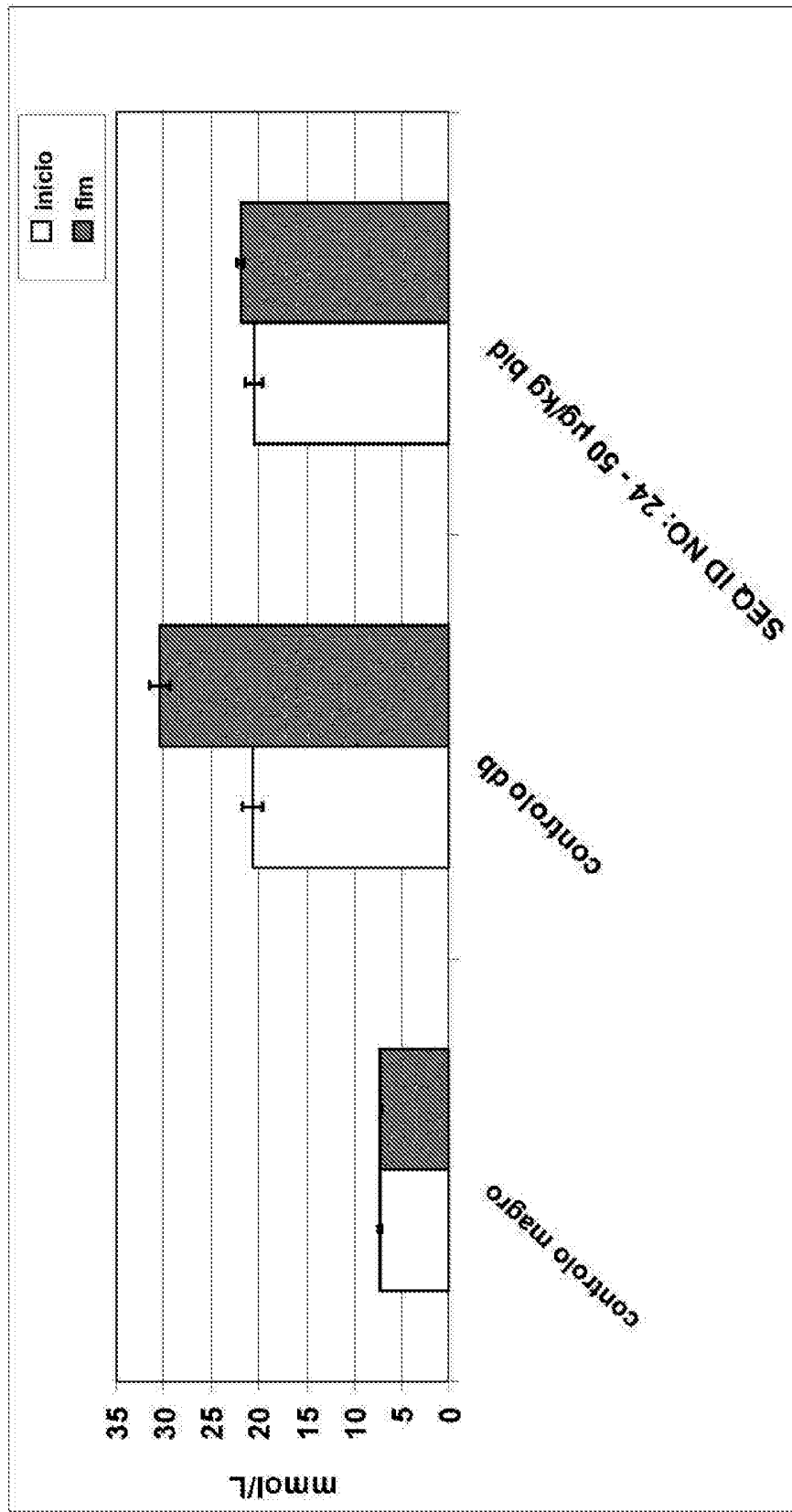


Fig. 12:

