



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020026671-0 A2



(22) Data do Depósito: 22/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 06/04/2021

(54) Título: COMPOSTOS COAGONISTAS DE GIP/GLP1

(51) Int. Cl.: C07K 14/605; A61K 38/00; A61K 38/26; A61P 3/04; A61P 3/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/10/2018 US 62/740,596; 13/09/2018 US 62/730,563; 23/07/2018 US 62/702,072.

(71) Depositante(es): ELI LILLY AND COMPANY.

(72) Inventor(es): MILATA MARY ABRAHAM; JORGE ALSINA-FERNANDEZ; ROBERT ANDREW BROWN; OVER CABRERA; TAMER COSKUN; ROBERT CHADWICK CUMMINS; AMITA DATTA-MANNAN; MOHAMED ELSAYED HAMED ELSAYED; XIANYIN LAI; PHENIL JAYANTILAL PATEL; HONGCHANG QU; KYLE WYNN SLOOP; THI THANH HUYEN TRAN; JAMES LINCOLN WALLIS; FRANCIS STAFFORD WILLARD; AKTHAM ABURUB.

(86) Pedido PCT: PCT US2019042822 de 22/07/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/023386 de 30/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 24/12/2020

(57) Resumo: COMPOSTOS COAGONISTAS DE GIP/GLP1. A presente invenção refere-se a compostos tendo atividade tanto nos receptores de polipeptídeos insulinotrópicos humanos glicose-dependentes (GIP) quanto nos receptores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). A presente invenção também se refere a compostos tendo duração de ação prolongada em cada um desses receptores. Além disso, a presente invenção refere-se a compostos que podem ser administrados por via oral. Os compostos podem ser úteis no tratamento de diabetes melito tipo 2 ("T2DM"). Ainda, os compostos podem ser úteis no tratamento de obesidade.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSTOS COAGONISTAS DE GIP/GLP1".

[001] A presente invenção refere-se a compostos tendo atividade tanto nos receptores de polipeptídeos insulinotrópicos humanos glicose-dependentes (GIP) quanto nos receptores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). A presente invenção também se refere a compostos tendo duração de ação prolongada em cada um desses receptores. Além disso, a presente invenção refere-se a compostos que podem ser administrados por via oral. Os compostos podem ser úteis no tratamento de diabetes melito tipo 2 ("T2DM"). Ainda, os compostos podem ser úteis no tratamento de obesidade.

[002] Ao longo das últimas décadas, a prevalência de diabetes continuou crescendo. T2DM é a forma mais comum de diabetes respondendo por aproximadamente 90% de todos os diabetes. O T2DM caracteriza-se por altos níveis de glicose sanguínea associados principalmente à resistência à insulina. O atual padrão de cuidado para T2DM inclui dieta e exercícios, tratamento com medicamentos orais, drogas redutoras de glicose injetáveis, incluindo terapias à base de incretina, tais como agonistas do receptor de GLP-1. Atualmente encontra-se disponível uma variedade de agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento de T2DM, embora os agonistas do receptor de GLP-1 comercializadas hoje em dia geralmente tenham a dose limitada por efeitos colaterais gastrointestinais tais como náusea e vômito. Injeção subcutânea é a via de administração típica para os agonistas do receptor de GLP-1 disponíveis. Quando o tratamento com medicamentos orais e terapias à base de incretina são insuficientes, o tratamento com insulina é considerado. Apesar dos avanços nos tratamentos disponíveis atualmente, muitos pacientes com T2DM não conseguem atingir seu objetivo de controle glicêmico. O diabetes descontrolado leva a diversas condições associadas à maior morbidade

e mortalidade dos pacientes. Faz-se necessário um tratamento que possibilite que mais pacientes com T2DM atinjam seu objetivo de tratamento glicêmico.

[003] Obesidade é um distúrbio médico complexo que resulta em acúmulo excessivo de massa de tecido adiposo. Hoje, obesidade é um problema global de saúde pública que é associado a resultados sanitários e morbidades indesejáveis. Os tratamentos desejados para os pacientes com obesidade buscam reduzir o excesso de peso corporal, melhorar as comorbidades relacionadas à obesidade, e manter a redução do peso a longo prazo. Os tratamentos disponíveis para obesidade são particularmente insatisfatórios para pacientes com obesidade severa. São necessárias opções de tratamento alternativo para induzir perda de peso terapêutica em pacientes com necessidade de tal tratamento.

[004] O documento WO2016/111971 descreve peptídeos que, segundo se afirma, possuem atividade de GLP-1 e GIP. O documento WO2013/164483 também revela compostos que, segundo se afirma, possuem atividade de GLP-1 e GIP.

[005] São necessários tratamento para T2DM capazes de proporcionar controle de glicose eficaz para um grupo maior de pacientes com necessidade de tal tratamento. Também são necessários tratamento para T2D capazes de proporcionar controle de glicose eficaz e com um perfil de efeitos colaterais favorável. São necessárias opções de tratamento alternativo para proporcionar perda de peso terapêutica em um paciente com necessidade de tal tratamento. Faz-se necessária uma opção de tratamento alternativo para um paciente com necessidade de tratamento para obesidade severa.

[006] São desejáveis compostos com atividade agonista nos receptores de GIP e de GLP-1 que sejam adequados para administração oral. Compostos com duração de ação prolongada em

cada um dos receptores de GIP e de GLP-1 são desejáveis para tornar possível a administração menos frequente do composto.

[007] Assim sendo, a presente invenção apresenta um composto de fórmula I:

R1X1X2X3GTX6TSDX10X11X12X13X14DX16X17AX19X2
0X21X22X23X24X25X26X27

X28X29X30X31 (SEQ ID NO:3)

em que:

R1 é uma modificação do grupo amino N-terminal em que a modificação é selecionada do grupo que consiste em Ac e ausente;

X1 é selecionado do grupo que consiste em Y, H, D-Tyr, F, desH, e desY,

X2 é selecionado do grupo que consiste em Aib, αMeP, A, P, e D-Ala;

ou X1 e X2 são combinados para formar desH-□ [NHCO]-Aib;

X3 é selecionado do grupo que consiste em E, N, Aad, e cTA;

X6 é selecionado do grupo que consiste em F, αMeF, e αMeF(2F);

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X11 é selecionado do grupo que consiste em S, αMeS, e D-Ser;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, S, D-Ile, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X13 é selecionado do grupo que consiste em Nle, Aib, L, αMeL, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X14 é selecionado do grupo que consiste em L e K, em que

K é conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido K via um ligante;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, I, e um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, R, K, α MeK, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X22 é selecionado do grupo que consiste em F e α MeF;

X23 é selecionado do grupo que consiste em I, L, A, G, F, H, E, V, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X25 é selecionado do grupo que consiste em Y e α MeY;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L, α MeL, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L, I, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, D-Glu, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X30 é selecionado do grupo que consiste em C, G, G-R2 e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H;

X31 está ausente ou é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), PX32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:6), K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34-R2 (SEQ ID NO:7), K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:8), e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:9);

em que:

X32 é S ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X33 é S ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X34 é selecionado do grupo que consiste em G, C, e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X35 é A ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X36 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X37 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X38 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X39 é selecionado do grupo que consiste em C, S, e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X40 é selecionado do grupo que consiste em C e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

q é selecionado do grupo que consiste em 14, 15, 16, 17, 18, 19, e 20; e

R2 é uma modificação do grupo C-terminal, em que a modificação é NH₂ ou ausente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que se X30 é G-R2, então X31 está ausente;

em que não mais de um de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 pode ser um substituinte que contém um ácido graxo; e

em que não mais de um entre X30, X34, X39, e X40 podem ser C; e

em que se um dentre X30, X34, X39, e X40 é C, então nenhum de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é um substituinte que contém um ácido graxo.

[008] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que q é 16. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X31 é selecionado do grupo que consiste em SEQ ID NO:5 e SEQ ID NO:8. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o X17 aminoácido que é conjugado a um ácido graxo é a natural aminoácido. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q e I.

[009] Em uma modalidade está apresentado um composto de

fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que K é conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido K via um ligante.

[0010] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X14 ou X17 é selecionado do grupo que consiste em K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₄-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)-(γ-Glu)-(Trx)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)-(Trx)-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)-(εK)-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)-(εK)-(εK)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)2-(γ-Glu)2-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-acetil)2-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(εK)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(εK)-CO-(CH₂)₁₄-CO₂H, e KDab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-Dab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H.

[0011] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X14 ou X17 é selecionado do grupo que consiste em K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₄-CO₂H, e K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H.

[0012] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X14 ou X17 é selecionado do grupo que consiste em K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H, K(2-[2-(2-Amino-

etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H, e K(2-[2-(2-Amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₄-CO₂H. Em uma modalidade
está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X₁₄ ou X₁₇ é
selecionado do grupo que consiste em K(2-[2-(2-Amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H e K(2-[2-(2-Amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H. Em uma modalidade está
apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente
aceitável do mesmo, em que X₁₄ ou X₁₇ é K(2-[2-(2-amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que a é 2, b é 1, e q é
selecionado do grupo que consiste em 18 e 20. Em uma modalidade está
apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente
aceitável do mesmo, em que X₁₄ ou X₁₇ é K(2-[2-(2-amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que a é
2, b é 1 e q é 18. Em uma modalidade está apresentado um composto
de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que
X₁₄ ou X₁₇ é K(2-[2-(2-amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que, a é 2, b é 1, e q é 20.

[0013] Em uma modalidade está apresentado um composto de
fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X₁
e X₂ não são combinados para formar desH-□[NHCO]-Aib (doravante
composto "de fórmula II").

[0014] Em uma modalidade está apresentado um composto de
fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X₁₇ é um aminoácido conjugado a um C₁₆-C₂₂ ácido graxo
em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido
aminoácido via um ligante; e

X₃₀ é selecionado do grupo que consiste em G-R₂ e G;

em que se X₃₀ é G, então X₃₁ é selecionado do grupo que
consiste em PX₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEQ ID NO:4), em que X₃₂ é S, X₃₃ é

S e X34 é G (SEQ ID NO:297), e PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), em que X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P e X39 é S (SEQ ID NO:298) (doravante composto "de fórmula III").

[0015] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o X17 aminoácido é conjugado ao ácido graxo via um ligante (doravante composto "de fórmula IIIa").

[0016] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III e IIIa, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, e cTA;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, S, e D-Ile;

X13 é selecionado do grupo que consiste em Nle, Aib, L, e αMeL;

X14 é selecionado do grupo que consiste em L e K;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, e R;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q, e A;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, R, K, e αMeK;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, e I;

X23 é selecionado do grupo que consiste em I, L, A, G, F, H, E, e V;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, e P;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L, e αMeL;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L, e I;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, e D-Glu;

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, e A;

X30 é selecionado do grupo que consiste em G e G-R2;

em que se X30 é G; então X31 é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), em que X32 é S, X33 é S e X34 é G (SEQ ID NO:297) e PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), em que X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P e X39 é S (SEQ ID NO:298) (doravante composto "de fórmula IIIb").

[0017] Em uma modalidade, é um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o ligante compreende de 1 a 2 aminoácidos, e em uma outra modalidade desses compostos de fórmula III, IIIa e IIIb particulares estão aqueles em que os aminoácidos do ligante são independentemente selecionados do grupo que consiste em Glu e γ -Glu. Em uma outra modalidade é apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o ligante compreende de uma ou duas porções (2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil) e em uma outra modalidade desses compostos de fórmula III, IIIa e IIIb particulares estão aqueles em que o ligante é (2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ -Glu)b, em que a é selecionado do grupo que consiste em 1 ou 2; e b é selecionado do grupo que consiste em 1 ou 2.

[0018] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X17 é um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo, em que o aminoácido é K e em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante.

[0019] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 está ausente;

X1 e X2 não são combinados para formar desH-□[NHCO]-Aib;

X17 é K conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante.

[0020] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, e Y;

X11 é S;

X12 é I;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, e Dap;

X17 é K conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante;

X19 é Q;

X20 é Aib;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, e E;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, e E;

X26 é L; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E e A.

[0021] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X6 é α MeF(2F);

X10 é selecionado do grupo que consiste em Y, 4-Pal, e V;

X11 é S;

X12 é I;

X13 é selecionado do grupo que consiste em L, Aib, e α MeL;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em E, K, e Orn;

X17 é K conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante;

X19 é Q;

X20 é Aib

X21 é selecionado do grupo que consiste em E, A, e T;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é D-Glu;

X25 é selecionado do grupo que consiste em Y e α MeY;

X26 é L;

X27 é I;

X28 é E;

X29 é G;

X30 é G; e

X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5),
em que X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é

P, X39 é S (SEQ ID NO:298).

[0022] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R2 está ausente.

[0023] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R2 é NH₂.

[0024] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X13 é αMeL.

[0025] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X25 é Y e X13 é αMeL.

[0026] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X17 é K conjugado a um ácido graxo via um ligante ao grupo epsilon-amino da cadeia lateral de K em que o referido ácido graxo e o ligante têm a seguinte fórmula:

(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H,
em que a é 1 ou 2; b é 1 ou 2; e q é selecionado do grupo que consiste em 14 a 20.

[0027] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é Orn, X13 é αMeL, e X25 é Y. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é E, X13 é αMeL, e X25 é Y. Em uma modalidade, é um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é E, X13 é αMeL, X10 é Y, e X25 é αMeY. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é Orn, X13 é αMeL, X10 é 4Pal, e X25 é Y. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é Orn, X13 é αMeL, X10 é V, e X25 é Y. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é E, X13 é αMeL, X25 é Y, e X17 é K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que a é 2; b é 1; e q é selecionado do grupo que consiste em 14 to 20. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula III, IIIa e IIIb, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X16 é E, X13 é αMeL, X10 é Y, e X25 é Y e and X17 é K(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ-Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que a é 2; b é 1; e q é selecionado do grupo que consiste em 16 to 20.

[0028] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I selecionado do grupo que consiste em SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, e SEQ ID NO:14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0029] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X1

é selecionado do grupo que consiste em Y, F, e D-Tyr; X6 é F; e X13 é selecionado do grupo que consiste em Aib, L, e αMeL.

[0030] Em uma modalidade, é um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R1 está ausente; X1 é selecionado do grupo que consiste em Y, F, e D-Tyr; X6 é F; X13 é selecionado do grupo que consiste em Aib, L, e αMeL; X2 é Aib; X3 é E; X10 é Y; X11 é S; X12 é I; X14 é L; X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, e R; X17 é um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante; X19 é Q; X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, e K; X21 é selecionado do grupo que consiste em H, D, T, A, e E; X22 é F; X23 é I; X24 é selecionado do grupo que consiste em D-Glu e E; X26 é L; X27 é I; X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, e D-Glu; X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, e A; X30 é selecionado do grupo que consiste em C, G, e G-R2; X31 está ausente ou é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), e PX32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:6); em que: X32 é S; X33 é S; X34 é selecionado do grupo que consiste em G e C; X35 é A; X36 é P; X37 é P; X38 é P; X39 é selecionado do grupo que consiste em C e S; e X40 é C.

[0031] Em uma modalidade, é um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X1 é selecionado do grupo que consiste em Y, F, e D-Tyr; X6 é F; e X13 é selecionado do grupo que consiste em Aib, L, e αMeL; X28 é A; X29 G; X30 é G; X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5); X34 é G; e X39 é S.

[0032] Em uma modalidade, é um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X1 é selecionado do

grupo que consiste em Y e D-Tyr; e X13 αMeL.

[0033] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I selecionado do grupo que consiste em SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:307, e SEQ ID NO:308, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:303, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:304, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:305, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:306, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:307, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:308, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que é SEQ ID NO:386, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0034] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, E, cTA, e D-Tyr;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, D-Ile, e S;

X13 é selecionado do grupo que consiste em Nle, Aib, L, e αMeL;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, e R;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, e I;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q e A;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, R, K, e αMeK;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, e I;

X23 é selecionado do grupo que consiste em I, L, A, G, F, H, E, e V;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, e P;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L e αMeL;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L e I;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, e D-Glu; e

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, e A (doravante composto "de fórmula IV").

[0035] Em uma modalidade é apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X39 é C. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que X40 é C.

[0036] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um, e apenas um, dentre X30, X34, X39, e X40 é C. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que um, e apenas um, dentre X30, X34, X39, e X40 é C modificado usando a tecnologia de extensão do tempo. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que C é modificado usando a tecnologia de extensão do tempo em que a tecnologia de extensão do tempo é XTEN. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que C é modificado usando a tecnologia de extensão do tempo em que a tecnologia de extensão do tempo y é uma (Glu)m biotina em que m é 0, 1, 2, ou 3. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, e Y;

X11 é S;

X12 é I;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, e Dap;

X19 é Q;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib e K;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, e E;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, e E;

X26 é L; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E e A;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0037] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, e Y;

X11 é S;

X12 é I;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, e Dap;

X20 é Aib;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, e E;

X22 é F;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, e E;

X27 é I; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E e A.

Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmacêutico do mesmo, em que:

X14 é L;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, e I;

X30 é selecionado do grupo que consiste em G-R2 e G; e q é selecionado do grupo que consiste em 16, 18, e 20; em que se X30 é G, então X31 é selecionado do grupo que consiste em:

PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), em que:

X32 é S, X33 é S, X34 é G e R2 está ausente (SEQ ID NO:299) ou

X32 é S, X33 é S, X34 é G e R2 é NH2 (SEQ ID NO:300); e

PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), em que:

X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38

é P, X39 é S e R2 está ausente (SEQ ID NO:301) ou
 X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38
 é P, X39 é S e R2 é NH₂ (SEQ ID NO:302); e
 em que um de X10, X12, X13, X14, X16, X19, X20, X21, X23,
 X24, X26, X27, X28, e X29 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-γGlu-
 CO-(CH₂)qCO₂H (doravante composto "de fórmula V").

[0038] Em uma modalidade está apresentado um composto de
 fórmula V, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal,
 4Pal, V, Y, E, cTA, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-
 (CH₂)qCO₂H;

X11 é S;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, D-Ile, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab,
 Dap, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K e I;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib,
 T, A, E, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X22 é F;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu,
 E, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L e I; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H.

[0039] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula V, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X20 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H, em que q é 16 ou 18. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula V, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X31 é SEQ ID NO:301 ou SEQ ID NO:302.

[0040] Uma modalidade apresenta um método para tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), dislipidemia e síndrome metabólica, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Uma modalidade apresenta um método para proporcionar perda de peso terapêutica compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, a condição é NAFLD. Em uma modalidade, a condição é NASH.

[0041] Uma modalidade apresenta um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em terapia. Uma modalidade apresenta um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em terapia para tratar uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM, obesidade, NAFLD, NASH, dislipidemia e síndrome metabólica. Em uma modalidade, a condição é T2DM. Em uma modalidade, a condição é

obesidade. Em uma modalidade, a condição é NAFLD. Em uma modalidade, a condição é NASH. Em uma modalidade, a condição é síndrome metabólica.

[0042] Os compostos de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser úteis no tratamento de uma variedade de sintomas ou distúrbios. Por exemplo, certas modalidades apresentam um método para o tratamento de T2DM em um paciente compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, é um método para o tratamento de obesidade em um paciente compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o método é induzir perda de peso não terapêutica em um indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0043] Em certas modalidades, a presente invenção apresenta um método para o tratamento de síndrome metabólica em um paciente compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, o método é para o tratamento de NASH compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0044] Também é apresentado neste pedido um composto da presente invenção para uso em combinações simultâneas, separadas e sequenciais com um ou mais agentes selecionados dentre metformina,

uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia, um inibidor de dipeptidil peptidase 4, um co-transportador de glicose sódica, um inibidor de SGLT-2, um modulador do fator 15 de diferenciação do crescimento ("GDF15"), um modulador do peptídeo tirosina tirosina ("PYY"), uma insulina modificada, amilina, um agonista do receptor duplo de amilina e calcitonina, e um agonista de oxintomodulina ("OXM") no tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM, obesidade, NAFLD, NASH, dislipidemia e síndrome metabólica. Em uma modalidade, um composto da presente invenção é apresentado em uma combinação de dose fixa com um ou mais agentes selecionados dentre metformina, uma tiazolidinadiona, uma sulfonilureia, um inibidor de dipeptidil peptidase 4, um cotransportador de glicose sódica, um inibidor de SGLT-2, GDF15, PYY, uma insulina moldificada, amilina, um agonista do receptor duplo de amilina e calcitonina, e OXM. Em uma modalidade está apresentado um composto da presente invenção para uso em combinações simultâneas, separadas e sequenciais com um ou mais agentes selecionados dentre metformina, uma tiazolidinadiona, uma sulfonilureia, um inibidor de dipeptidil peptidase 4, um cotransportador de glicose sódica, um inibidor de SGLT-2, GDF15, PYY, uma insulina moldificada, amilina, um agonista do receptor duplo de amilina e calcitonina, e OXM no tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM e obesidade. Em uma modalidade está apresentado um composto da presente invenção para uso em combinações simultâneas, separadas e sequenciais com um ou mais agentes selecionados dentre metformina, uma tiazolidinadiona, uma sulfonilureia, um inibidor de dipeptidil peptidase 4, um co-transportador de glicose sódica, e um inibidor de SGLT-2 no tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM e obesidade.

[0045] Em outras modalidades, os compostos, ou um sal

farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser úteis para aumentar a resistência óssea em indivíduos com necessidade dos mesmos. Os compostos da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, podem ser úteis no tratamento de outros distúrbios tais como mal de Parkinson ou mal de Alzheimer. Incretinas e análogos de incretina tendo atividade em um ou mais dos receptores de GIP, GLP-1 e/ou glucagon já foram descritos como tendo potencial para ter valor terapêutico em inúmeras outras doenças ou condições, incluindo, por exemplo, obesidade, NAFLD e NASH, dislipidemia, síndrome metabólica, distúrbios relacionados aos ossos, mal de Alzheimer e mal de Parkinson. Vide, por exemplo, Jall S., et. al, *Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, e dyslipidemia in female mice*, Mol. Metab. 6(5):440-446 (March 2017); Carbone L.J., et. al., *Incretin-based therapies para o tratamento de non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis*. J.Gastroenterol. Hepatol., 31(1):23-31 (Jan. 2016); B. Finan, et. al, *Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases*. Trends Mol. Med., 22(5):359-76 (May 2016); Choi, I.Y., et al., *Potent body weight loss and efficacy in a NASH animal model by a novel long-acting GLP-1/Glucagon/GIP triple-agonist (HM15211)*, ADA 2017 Poster 1139-P; Ding, K.H., *Impact of glucose-dependent insulinotropic peptide on age-induced bone loss*, J. Bone Miner. Res., 23(4):536-43 (2008); Tai, J. et. al, *Neuroprotective effects of a triple GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease*, Brain Res. 1678, 64-74 (2018); T.D. Müller et al., *The New Biology and Pharmacology of Glucagon*, Physiol. Rev. 97: 721-766 (2017); Finan, B. et. al, *Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans*, Sci. Transl. Med., 5:209 (October 2013); Hölscher C, *Insulin, incretins and other growth factors as potential novel treatments for Alzheimer's and Parkinson's diseases*.

Biochem. Soc. Trans. 42(2):593-0 (Apr. 2014).

[0046] Uma outra modalidade apresenta o uso de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em T2DM, obesidade, NAFLD, NASH, dislipidemia e síndrome metabólica. Em uma modalidade, o medicamento é para o tratamento de T2DM. Em uma modalidade, o medicamento é para o tratamento de obesidade. Em uma modalidade, o medicamento é para o tratamento de NAFLD. Em uma modalidade, o medicamento é para o tratamento de NASH.

[0047] Uma outra modalidade apresenta uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um agente selecionado do grupo que consiste em um veículo, diluente, e excipiente.

[0048] Em uma modalidade está apresentada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um potencializador da permeação e pelo menos um inibidor de protease. Em uma modalidade, está apresentada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um potencializador da permeação, e pelo menos um agente selecionado do grupo que consiste em um veículo, diluente, e excipiente.

[0049] Em uma modalidade está apresentada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um potencializador da permeação, um inibidor de protease, e pelo menos um agente selecionado do grupo que consiste em um veículo, diluente, e excipiente. Em uma modalidade está apresentada uma composição

farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um potencializador da permeação. Em uma modalidade está apresentada uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um potencializador da permeação. Em uma modalidade o potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em decanoato de sódio ("C10"), taurodesoxicholato de sódio ("NaTDC"), lauroil carnitina ("LC"), dodecil maltosídeo ("C12- maltosídeo"), dodecil fosfatidilcolina ("DPC"), N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sódio ("SNAC") e um Ramnolipídio. Em uma modalidade o potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em C10 e LC. Em uma modalidade um inibidor de protease é selecionado do grupo que consiste em inibidor de tripsina de soja ("SBTI"), inibidor de tripsina-quimiotripsina de soja ("SBTCI"), ecotina, inibidor de tripsina de girassol ("SFTI"), leupeptina, ácido cítrico, ácido etilenodiaminatetra-acético ("EDTA"), glicocolato de sódio e cloridrato de fluoreto de 4-(2-aminoetil) benzenossulfonila ("AEBSF"). Em uma modalidade, um inibidor de protease é selecionado do grupo que consiste em SBTI, SBTCI, e SFTI. Em uma modalidade, um inibidor de protease é SBTI.

[0050] Conforme usado neste pedido, o termo "tratamento" ou "tratar" inclui impedir, retardar, interromper, ou reverter a evolução ou a severidade de um sintoma, condição, ou distúrbio.

[0051] Certos compostos da presente invenção geralmente são eficazes em uma ampla gama de dosagens. Por exemplo, dosagens para uma administração parenteral semanal podem variar dentro da faixa de 0,05 mg a cerca de 30 mg por pessoa por semana.

[0052] Os compostos da presente invenção incluem novas sequências de aminoácidos tendo afinidade os respectivos receptores de GLP-1 e GIP, com potência desejada em cada um destes receptores.

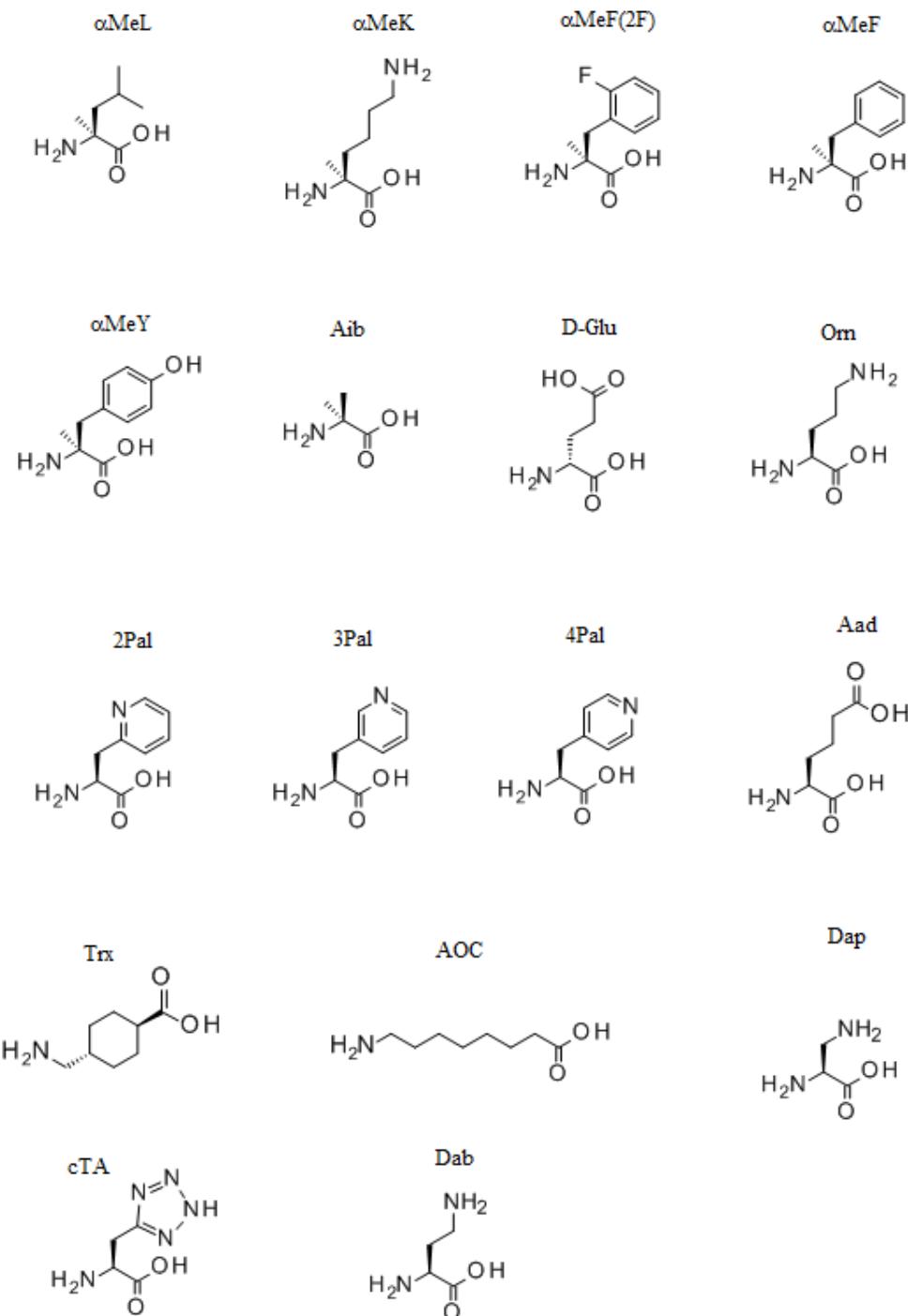
GLP-1 é um peptídeo de 36 aminoácidos, cujo principal fragmento biologicamente ativo é produzido um peptídeo amidado C-terminal de 30 aminoácidos (GLP-17-36) (SEQ ID NO:2).

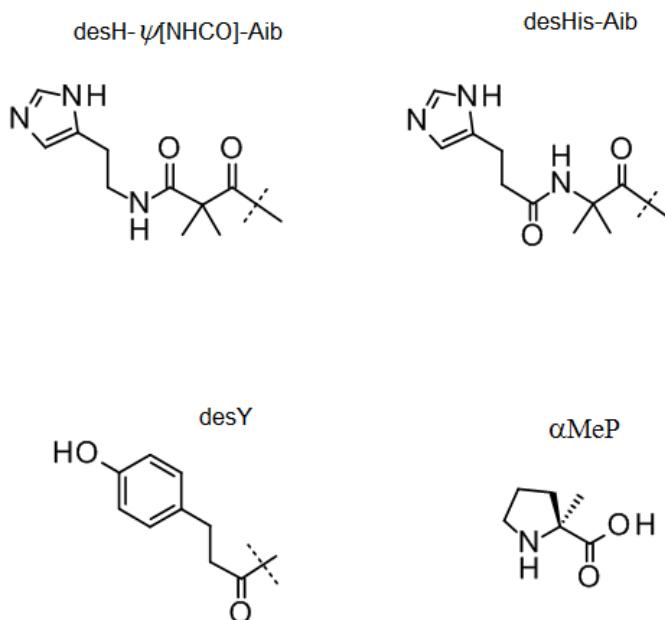
[0053] GIP é um peptídeo de 42 aminoácidos (SEQ ID NO:1), que, como o GLP-1, também é conhecido como uma incretina, e desempenha um papel fisiológico na homeostasia da glicose estimulando a secreção de insulina a partir de células beta pancreáticas na presença de glicose.

[0054] Os compostos apresentam a potência desejada em cada um dos receptores de GIP e de GLP-1. Em uma modalidade, os compostos são adequados para administração oral. Em uma modalidade, os compostos possuem a ação prolongada desejável nos receptores de GIP e de GLP. Em uma modalidade, os compostos possuem a atividade desejável nos receptores de GIP e de GLP em que a potência do agonista de GIP é de 2,5 a 5 vezes a potência do receptor de GLP1, segundo medida pelo ensaio de caseína cAMP descrito abaixo, em que a potência é normalizada contra o GIP e o GLP nativos no dia em que o ensaio é realizado. Em uma modalidade, os compostos possuem a atividade desejável no receptor de GIP e de GLP em que a potência do agonista de GIP é de 2,5 a 10 vezes a potência do receptor de GLP1, segundo medida pelo ensaio de caseína cAMP, em que a potência é normalizada contra o GIP e o GLP nativos no dia em que o ensaio é realizado.

[0055] Conforme usado neste pedido o termo "aminoácido" signifca tanto aminoácidos de ocorrêcia natural como aminoácidos artificiais. Os aminoácidos estão representados tipicamente por meio dos códigos tradicionais de uma letra (por exemplo, L = leucina), assim como resíduos alfa-metil-substituídos de aminoácidos naturais (por exemplo, α -metil leucina, ou α MeL e α -metil lisina, ou α MeK) e algons outros aminoácidos artificiais, tal como ácido alfa amino isobutírico, ou

"Aib," "4Pal," "Orn," entre outros. As estruturas destes aminoácidos estão mostradas abaixo:





[0056] Conforme usado neste pedido "Orn" significa ornitina. Conforme usado neste pedido "4Pal" significa 3-(4-piridil)-L-alanina. Conforme usado neste pedido " α MeF(2F)" significa alfa-metil 2-F-fenilalanina. Conforme usado neste pedido " α MeY," " α MeK," e " α MeL" significam alfa metil tirosina, alfa metil lisina, e alfa metil leucina, respectivamente. Conforme usado neste pedido, "e" e "D-Glu" significam ácido D-glutâmico. Conforme usado neste pedido "D-His" e "h" significam, cada um, D-histidina. Conforme usado neste pedido "D-Tyr" e "y" significam, cada um, D-tirosina. Conforme usado neste pedido "D-Ser" e "s" significam, cada um, D-serina. Conforme usado neste pedido "D-Ala" e "a" significam, cada um, D-alanina. Conforme usado neste pedido, " α MeF(2F)" significa alfa-metil-F(2F) e alfa-metil-Phe(2F). Conforme usado neste pedido, " α MeF", significa alfa-metil-F e alfa-metil-Phe. Conforme usado neste pedido, " α MeY", significa alfa-metil-Tyr. Conforme usado neste pedido " α MeK", significa alfa-metil-Lys. Conforme usado neste pedido, " α MeL", significa alfa-metil-Leu. Conforme usado neste pedido, " α MeS", significa alfa-metil-serina e alfa-metil-Ser. Conforme usado neste pedido " α MeP", significa alfa-metil-prolina e alfa-metil-Pro. Conforme usado neste pedido, "desH", significa

desHis. Conforme usado neste pedido, "desY", significa desTyr.

[0057] Quando X1 é DesH e X2 é Aib, e os DesH e Aib podem ser combinados para formar um grupo como o ilustrado acima, DesH-□□NHCO]-Aib.

[0058] Quando usado neste pedido, o termo "aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo" refere-se qualquer aminoácido natural ou artificial com um grupo funcional que fora quimicamente modificado para conjugar-se a um ácido graxo por meio de uma ligação covalente ao ácido graxo ou, de preferência, por meio de um ligante. Exemplos de tais grupos funcionais incluem grupos amino, carboxil, cloro, bromo, iodo, azido, alquinil, alquenil, e tiol. Exemplos de aminoácidos naturais que incluem tais grupos funcionais incluem K (amino), C (tiol), e (carboxil) e D (carboxil). Em uma modalidade o aminoácido conjugado é K.

[0059] Como observado acima, em uma modalidade de um composto de fórmula I, II, III, IV, e V são apresentados compostos da presente invenção nos quais uma porção ácido graxo é conjugada via um ligante ou uma ligação direta. Em uma modalidade, os compostos da presente invenção incluem uma porção ácido graxo conjugada, de preferência via um ligante, a um K na posição 14 ou 17. Em uma modalidade, a conjugação é uma acilação. Em uma modalidade, a conjugação é ao grupo epsilon-amino da cadeia lateral de K. Em uma modalidade os compostos da presente invenção incluem uma porção ácido graxo conjugada, via um ligante, a um K na posição 17.

[0060] Em uma modalidade, os compostos da presente invenção incluem uma porção ácido graxo conjugada diretamente, sem um ligante, a um aminoácido natural ou artificial com um grupo funcional disponível para conjugação. Em certas modalidades preferidas, o aminoácido conjugado é selecionado do grupo que consiste em K, C, e e D. Em modalidades particularmente preferidas, o aminoácido

conjugado é K. Em tais modalidades, a conjugação ocorre no grupo epsilon-amino da cadeia lateral de K.

[0061] Em uma modalidade, o ligante compreende um a quatro aminoácidos, um amino polietileno glicol carboxilato, ou misuturas do mesmo. Em uma modalidade, o amino polietileno glicol carboxilato tem a seguinte fórmula:

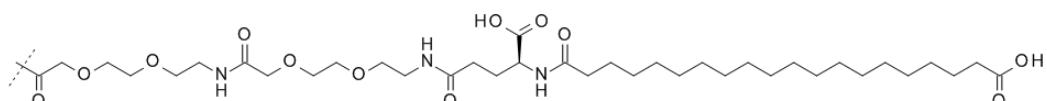
[0062] $H-\{NH-CH_2-CH_2-[O-CH_2-CH_2]p-O-(CH_2)z-CO\}r-OH$, em que p é qualquer inteiro de 1 a 12, z é qualquer inteiro de 1 a 20, e r é 1 ou 2.

[0063] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I que compreende um aminoácido conjugado a um ácido graxo via um ligante, em que o ligante é um a dois aminoácidos selecionados do grupo que consiste em Glu e γ -Glu. Em uma modalidade o ligante é uma a duas porções (2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil). Os compostos da presente invenção utilizam um C16-C22 ácido graxo quimicamente conjugado ao grupo funcional de um aminoácido seja por uma ligação direta ou por um ligante. Em uma modalidade, a porção ácido graxo é conjugada a um lisina na posição 17 via um ligante entre a lisina e o ácido graxo. Em uma modalidade, a porção ácido graxo é conjugada a uma lisina na posição 20 via um ligante entre a lisina e ácido graxo. Em uma modalidade, a cadeia de ácido graxo é qualquer C16-C22 ácido graxo de cadeia simples.

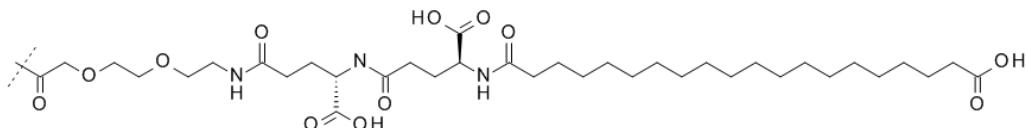
[0064] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o ácido graxo é conjugado com um ligante, e o ligante compreende uma ou mais porções (2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil), em combinação com zero ou um a quatro aminoácidos. Em uma modalidade, o ligante pode compreender um a quatro resíduos aminoacídicos Glu ou γ -Glu. Em uma modalidade, o ligante pode compreender 1 ou 2 resíduos aminoacídicos Glu ou γ -Glu. Em uma modalidade está apresentado um

composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreende um ácido graxo conjugado via um ligante em que, o ligante compreende 1 ou 2 resíduos aminoacídicos γ -Glu. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreende um ácido graxo conjugado via um ligante em que o ligante pode compreender um a quatro resíduos aminoacídicos (tal como, por exemplo, os aminoácidos Glu e γ -Glu) usados em combinação com até 36 porções (2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil). Especificamente, em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende um ácido graxo conjugado via um ligante em que, o ligante constitui combinações de um a quatro aminoácidos Glu e γ -Glu e uma a quatro porções (2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil). Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende um ácido graxo conjugado via um ligante em que o ligante é constituído de combinações de um ou dois aminoácidos γ -Glu e uma ou duas porções (2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil). Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende um ácido graxo conjugado via um ligante em que os componentes ligante e ácido graxo têm a seguinte fórmula:

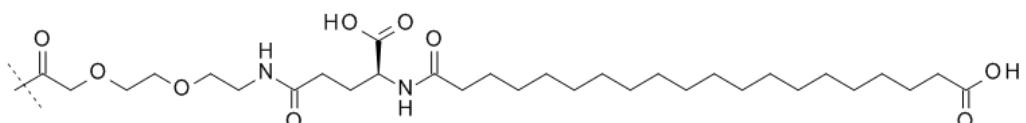
(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)a-(γ -Glu)b-CO-(CH₂)_q-CO₂H, em que a é 1 ou 2, b é 1 ou 2 e q é 16 ou 18. Em uma modalidade, a é 2, b é 1 e q é 18; e a estrutura é:



[0066] Em uma modalidade, a é 1, b é 2 e q é 18; e a estrutura é:



[0067] Em uma modalidade a é 1, b é 1, e q é 18; e a estrutura é:



[0068] O termo "C16-C22 ácido graxo" conforme usado neste pedido significa um ácido carboxílico com entre 16 e 22 átomos de carbono. Em uma modalidade, o C16-C22 ácido graxo adequado para uso neste pedido pode ser diácido saturado. Em uma modalidade, o ácido graxo é C20-C22. Em uma modalidade q é selecionado do grupo que consiste em 14, 16, 18, e 20. Em uma modalidade q é selecionado dentre 18 e 20. Em uma modalidade q é 18. Em uma modalidade q é 20.

[0069] Em uma modalidade, C16-C22 ácidos graxos saturados específicos que são adequados para os compostos e usos dos mesmos revelados neste pedido incluem, porém sem limitação, ácido hexadecanodioico (C16 diácido), ácido heptadecanodioico (C17 diácido), ácido octadecanodioico (C18 diácido), ácido nonadecanodioico (C19 diácido), ácido eicosanodioico (C20 diácido), ácido heneicosanodioico (C21 diácido), ácido docosanodioico (C22 diácido), incluindo derivados ramificados e substituídos dos mesmos.

[0070] Em uma modalidade, o C16-C22 ácido graxo é selecionado do grupo que consiste em um C18 diácido saturado, um C19 diácido saturado, um C20 diácido saturado, e derivados ramificados e substituídos dos mesmos. Em uma modalidade, o C16-C22 ácido graxo é selecionado do grupo que consiste em ácido esteárico, ácido

aracádico e ácido eicosanodioico. Em uma modalidade, o C16-C22 ácido graxo é ácido aracádico.

[0071] Como mostrado nas estruturas químicas dos Exemplos 1-5 abaixo, em uma modalidade as porções ligante-ácido graxo descritas acima unem o grupo epsilon-amino à cadeia lateral da lisina.

[0072] Em uma modalidade, é apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que nenhum de X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é C ou é um substituinte que contém um ácido graxo. Em uma modalidade, é um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que nenhum de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é um substituinte que contém um ácido graxo; e nenhum de X30, X34, X39, e X40 é C. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que nenhum de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é um substituinte que contém um ácido graxo.

[0073] Conforme usado neste pedido "tecnologia de extensão do tempo" significa tecnologia de extensão do tempo de um peptídeo, por exemplo, albumina sérica humana recombinante ("rHSA"), conjugação do peptídeo a um polímero farmaceuticamente aceitável, tal como sequência polimérica de aminoácidos ("XTEN"), polímero de carboidrato semelhante à heparina não sulfada ("HEP"), hidroxil-etil amido ("HES"), fragmentos de anticorpo de cadeia pesada de lhama ("VHH"), peguição, conjugação de Fc, albumina sérica bovina ("BSA") (Sleep, D. *Expert Opin Drug Del* (2015) 12, 793-812; Podust VN et.al. J Control. Release, 2015; ePUB; Hey, T. et. al. in: R. Kontermann (Ed.), Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate their Plasma Half-

Lives, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2012, pp117-140; DeAngelis, PL, *Drug Dev Delivery* (2013) January, 12/31/2012. Em uma modalidade, a tecnologia de extensão do tempo é aplicada com ajuda de um ligante group. Em uma modalidade, a tecnologia de extensão do tempo é aplicada com a ajuda de 0, 1, 2, ou 3 aminoácidos como ligante.

[0074] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo (*i.e.*, um composto no qual nenhum de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é um substituinte que contém um ácido graxo) ou tecnologia de extensão do tempo pode ser administrado a um paciente com necessidades do mesmo por métodos de administração transdérmica ou por infusão. Ainda, um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo pode ser ainda modificado pela tecnologia de extensão do tempo de um peptídeo, por exemplo, albumina sérica humana recombinante ("rHSA"), conjugação do peptídeo a um polímero farmaceuticamente aceitável, tal como sequência polimérica de aminoácidos ("XTEN"), polímero de carboidrato semelhante à heparina não sulfada ("HEP"), e hidroxil-etil amido ("HES"). Em uma modalidade, a tecnologia de extensão do tempo é aplicada usando um aminoácido cisteína em um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, por meio de procedimentos conhecidos pelo especialista na técnica. Em uma modalidade, a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um aminoácido em um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo. Em uma modalidade, em que a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, X17

é selecionado do grupo que consiste em I, K e Q. Em uma modalidade em que a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, X30 é C. Em uma modalidade em que a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, X34 é C. Em uma modalidade em que a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, X39 é C. Em uma modalidade em que a tecnologia de extensão do tempo é aplicada a um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sem um ácido graxo, X40 é C.

[0075] Quando usado em relação a um ou mais dos receptores de GIP ou de GLP-1, os termos "atividade", "ativa(m)" e similares referem-se à capacidade de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de se ligar e induzir uma resposta nos receptor(es), segundo medido por meio de ensaios conhecidos na literatura, tais como os ensaios *in vitro* descritos abaixo.

[0076] A afinidade dos compostos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, da presente invenção para cada um dos receptores de GIP e de GLP-1 pode ser medida por técnicas conhecidas na literatura para medir os níveis de ligação de receptores, incluindo, por exemplo, aquelas descritas nos exemplos abaixo, e é comumente expressa como um valor K_i . A atividade dos compostos da presente invenção em cada um dos receptores também pode ser medida por técnicas conhecidas na literatura, incluindo, por exemplo, os ensaios de atividade *in vitro* descritos abaixo, e é comumente expressa com um valor EC₅₀, que é a concentração de composto que causa simulação semimáxima em uma curva de dose resposta.

[0077] Em uma modalidade, uma composição farmacêutica de um

composto de fórmula I é adequada para administração por uma via parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, ou transdérmica). Em uma modalidade, uma composição farmacêutica de um composto de fórmula I é adequada para administração oral (por exemplo, comprimido, cápsula). Algumas composições farmacêuticas e processos para preparação das mesmas são bastante conhecidos na literatura. (Vide, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). As propriedades fisioquímicas de um peptídeo acrescidas de atributos anatômicos e fisiológicos do trato gastrointestinal podem representar desafios para a distribuição oral eficiente de um peptídeo. Em uma modalidade uma composição farmacêutica para administração oral compreende um composto desta invenção, e um potencializador da permeação. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica para administração oral compreende um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um potencializador da permeação, e um inibidor de protease. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica para administração oral compreende um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um potencializador da permeação.

[0078] São contempladas formas de dosagem monolíticas e multi-particuladas para os compostos da presente invenção. Em uma modalidade, um composto de fórmula I é apresentado como uma composição monolítica. Uma composição monolítica destina-se à liberação de todos os componentes em um único lugar. Uma composição multi-particulada destina-se a alcançar um trânsito rápido do estômago até o intestino e possibilitar a distribuição dos componentes da composição ao longo de uma superfície grande do intestino delgado. A liberação simultânea de um composto e excipientes

funcionais é desejável para composições de dosagem monolítica e multi-particulada. Em uma modalidade uma composição monolítica de um composto de fórmula I, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é formulada como uma cápsula entérica, uma cápsula revestida entérica ou um comprimido revestido entérico. Tal como composição multi-particulada pode ser formulada como minicomprimidos revestidos entéricos, ou como grânulos revestidos entéricos nos quais o revestimento geralmente fica intacto no estômago em pH baixo e dissolve no pH mais alto do intestino. Dois tipos de minicomprimidos revestidos ou grânulos revestidos podem ser formulados para distribuição para o intestino delgado proximal por dissolução acima de pH 5,5 ou para o intestino delgado distal por dissolução acima de pH 7-7,2. Um sistema de revestimento para liberação no intestino delgado distal também pode ser aplicado a cápsulas ou comprimidos monolíticos caso de deseja a liberação no intestino delgado distal. Minicomprimidos podem ser introduzidos em uma cápsula não revestida tradicional.

[0079] Conforme usado neste pedido o termo "potencializador da permeação" significa um potencializador da permeação que aumenta a absorção oral de um composto desta invenção. Conforme usado neste pedido, potencializador da permeação significa potencializadores da permeação, tais como decanoato de sódio, taurodesoxicolato de sódio, lauroil carnitina, dodecil maltosídeo, dodecil fosfatidilcolina, SNAC, um ramnolipídio, e potencializadores da permeação revelados na literatura, tais como, por exemplo, inibidor permeante de fosfatase, PIP-250 e PIP-640. Vide Pharmaceutics. 2019 Jan; 11(1): 41, (Vide Biomaterials. 2012; 33: 3464-3474), ZOT (toxina zonula occludens), ΔG (fragmento de ZOT) (Vide Int. J. Pharm. 2009; 365, 121-130). Em uma modalidade, um potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em decanoato de sódio, taurodesoxicolato de sódio, e lauroil carnitina. Em

uma modalidade, um potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em C10, LC, e NaTDC. Em uma modalidade um potencializador da permeação é C10.

[0080] Conforme usado neste pedido o termo "inibidor de protease" significa um inibidor de protease que pode ser selecionado do grupo que consiste em inibidor à base de proteína, à base de peptídeo, e à base de molécula pequena. Inibidores de protease são bastante conhecidos na literatura e podem incluir, por exemplo, inibidor de tripsina de soja ("SBTI"), inibidor de tripsina-quimiotripsina de soja ("SBTCI"), ecotina, inibidor de tripsina de girassol ("SFTI"), leupeptina, ácido cítrico, ácido etilenodiaminatetra-acético ("EDTA"), glicocolato de sódio e cloridrato de fluoreto de 4-(2-aminoetil) benzenossulfonila ("AEBSF"). Em uma modalidade um inibidor de protease é selecionado do grupo que consiste em SBTI, SBTCI e SFTI. Em uma modalidade, um inibidor de protease é SBTI.

[0081] Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto é um potente agonista duplo de GIPR/GLP-1R é um agonista parcial no GLP-1R como demonstrado por um ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana celular, e um agonista parcial no GLP-1R como demonstrado por um ensaio de recrutamento de β -arrestina-2. Em uma modalidade está apresentado um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o composto estimula a ativação de Gas induzida pelo GLP-1R no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R. Em uma modalidade, é um composto apresentando agonismo parcial de 75% ou menos no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R, e 35% ou menos no ensaio de recrutamento de β -arrestina de células GLP-CHO.

[0082] Em uma modalidade está apresentado um método para o tratamento de diabetes compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto apresentando agonismo parcial de 75% ou menos no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R, e uma quantidade eficaz de um composto que é um agonista de GIP. Em uma modalidade, o composto que apresenta agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é coadministrado com um composto tendo atividade agonista de GIP. Em uma modalidade, o composto que mostra agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é administrado como agente ativo dentro de uma semana antes ou depois um composto tendo atividade agonista de GIP. Em uma modalidade, um método para o tratamento de diabetes compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto apresentando 35% ou menos no ensaio de recrutamento de β -arrestina de células GLP-CHO e a administração de uma quantidade eficaz de um composto apresentando agonismo parcial de 75% ou menos no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R.

[0083] Os compostos da presente invenção podem reagir com qualquer um de inúmeros ácidos/bases inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido/base farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis e metodologia comum para preparar os mesmos são bastante conhecidos na literatura. (vide, por exemplo, P. Stahl, *et al.* *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised Edition* (Wiley-VCH, 2011)). Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem, porém sem limitação, sais de sódio, trifluoroacetato, cloridrato, amônio, e

acetato. Em uma modalidade, um sal farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em sais de sódio, cloridrato, e acetato.

[0084] A presente invenção também abrange novos intermediários e processos úteis para a síntese dos compostos da presente invenção, ou de um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Os intermediários e compostos da presente invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos conhecidos na literatura. Em particular, os exemplos abaixo descrevem um processo que faz uso de síntese química. As etapas de síntese especificadas para cada uma das rotas descritas podem ser combinadas de diferentes maneiras para preparar os compostos da presente invenção. Os reagentes e materiais de partida encontram-se facilmente disponíveis para o especialista na técnica.

[0085] Quando usado neste pedido, o termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade ou dose de um composto da presente invenção, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que, mediante a administração de uma única dose ou de várias doses ao paciente, proporciona o efeito desejado no paciente sendo diagnosticado ou em tratamento. Uma quantidade eficaz pode ser administrada pelo especialista na técnica por meio de técnicas conhecidas e observação dos resultados obtidos em circunstâncias análises. Para determinação da quantidade eficaz para um indivíduo, inúmeros fatores são considerados, incluindo, porém sem limitação, a espécie de mamífero; seu tramanho, idade, e estado geral de saúde; a doença ou distúrbio específico envolvido; o grau ou o envolvimento ou a severidade da doença ou distúrbio; a resposta do paciente individual; o composto particular administrado, o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem selecionado; o uso de medicamento concomitante; e outras

circunstâncias relevantes.

[0086] Quando usado neste pedido, o termo "indivíduo com necessidade do mesmo" refere-se a um mamífero, de preferência um ser humano, com uma doença ou condição que requeira tratamento ou terapia, incluindo, por exemplo, aquelas relacionadas nos parágrafos precedentes. Conforme usado neste pedido "EDTA" significa ácido etilenodiaminatetra-acético. Conforme usado neste pedido "DMSO" significa dimetil sulfóxido. Conforme usado neste pedido "CPM" significa contagens por minuto. Conforme usado neste pedido "IBMX" significa 3-isobutil-1-metilxantina. Conforme usado neste pedido "LC/MS" significa cromatografia líquida/espectrometria de massa. Conforme usado neste pedido "HTRF" significa fluorescência homogênea resolvida no tempo. Conforme usado neste pedido "BSA" significa albumina sérica bovina.

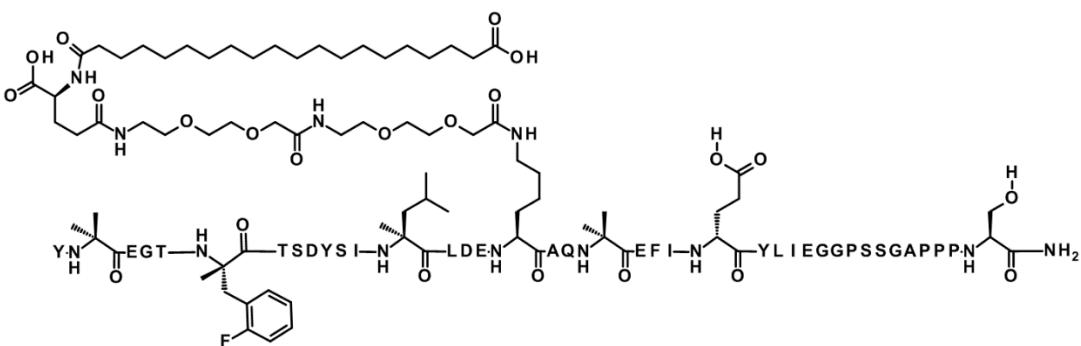
[0087] A invenção é ainda ilustrada pelos exemplos a seguir, que não devem ser interpretados como limitativos.

SÍNTESE DE PEPTÍDEOS

Exemplo 1

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPS-NH₂ (SEQ ID NO:10).

[0088] A estrutura da SEQ ID NO:10 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, α MeF(2F)6, α MeL13, K17, Aib20, D-Glu24, e Ser39 onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



[0089] O esqueleto do peptídeo do Exemplo 1 é sintetizado por meio da química de fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc)/ter-butil (t-Bu) em um sintetizador de peptídeos Symphony X (Gyros Protein Technologies. Tucson, AZ).

[0090] A resina consiste em poliestireno reticulado com 1% de DVB (resina de carga baixa Fmoc-Rink-MBHA, malha 100-200, EMD Millipore) a uma substituição de 0,3-0,4 meq/g. Grupos protetores de cadeias laterais tradicionais foram usados. Fmoc-Lys(Mtt)-OH é usado para a lisina na posição 17 e Boc-Tyr(tBu)-OH foi usado para a tirosina na posição 1. Os grupos Fmoc são removidos antes de cada etapa de acoplamento (2×7 minutos) usando 20% de piperidina em DMF. Todos os acoplamentos de aminoácidos tradicionais são realizados por 1 hora para uma amina primária e por 3 horas para uma amina secundária, usando uma razão molar igual de Fmoc aminoácido (0,3 mM), di-isopropilcarbodiimida (0,9 mM) e oxima (0,9 mM), em um excesso molar de 9 vezes em relação à carga de peptídeo teórica. Exceções são acoplamentos a aminoácidos $\text{C}\alpha$ -metilados, que são acoplados por 3 horas. Depois de terminada a síntese do esqueleto de peptídeo, a resina é vigorosamente lavada com DCM 6 vezes para remover a DMF residual. O grupo protetor Mtt na lisina na posição 17 é seletivamente removido da resina de peptídeo por meio de dois tratamentos de 30% de hexafluoroisopropanol (Oakwood Chemicals) em DCM (2×40 minutos de tratamento).

[0091] A subsequente ligação da porção ácido graxo-ligante é

efetuada por acoplamento de ácido 2-[2-(2-Fmoc-amino-etóxi)-etóxi]-acético (Fmoc-AEEA-OH, ChemPep, Inc.), éster α -t-butílico de ácido Fmoc-glutâmico (Fmoc-Glu-OtBu, Ark Pharm, Inc.), ácido mono-OtBu-eicosanodioico (WuXi AppTec, Shanghai, China). Um excesso de 3 vezes de reagentes (AA: PyAOP: DIPEA=1: 1 :1 mol/mol) é usado para cada acoplamento que tem 1 hora de duração.

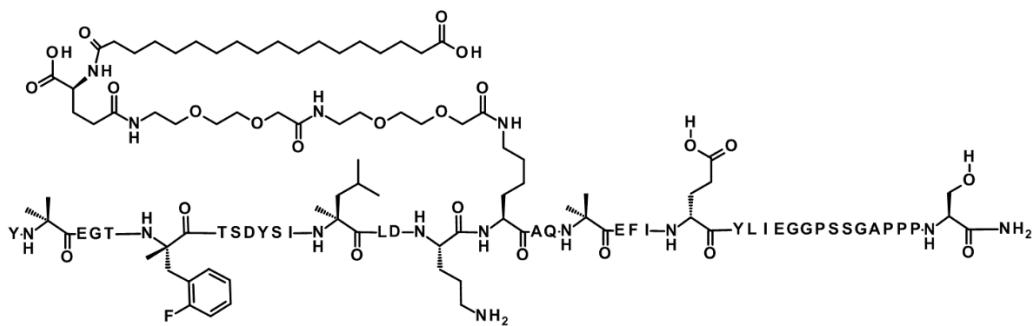
[0092] Depois de completada a síntese, a resina de peptídeo é lavada com DCM, e então completamente secada ao ar. A resina seca é tratada com 10 mL de coquetel de clivagem (ácido trifluoroacético: água: triisopropilsilano, 95:2,5:2,5 v/v) por 2 horas à temperatura ambiente. A resina é removida por filtração, lavada duas vezes cada com 2 mL de TFA puro, e os filtrados combinados são tratados com um volume 5 vezes maior de éter dietílico frio (-20°C) para precipitar o peptídeo bruto. A suspensão de peptídeo/éter é então centrifugada a 3500 rpm por 2 minutos para formar uma pelota sólida, o sobrenadante é decantado, e a pelota sólida é triturada com éter mais duas vezes e secada a vácuo. O peptídeo bruto é solubilizado em 20% de acetonitrila/20% de ácido acético/60% de água e purificado por RP-HPLC em uma coluna preparatória Luna 5 μ m Fenil-Hexil (21 x 250 mm, Phenomenex) com gradientes lineares de 100% de acetonitrila e 0,1% de TFA/sistema tampão de água (30-50% de acetonitrila em 60 min). A pureza do peptídeo é avaliada por RP-HPLC analítica e o "pooling criteria" é >95%. Foi constatado que a pureza do "pool" principal do composto 1 era 98,0%. Subsequente liofilização do "pool" do produto principal final deu o sal de TFA do peptídeo liofilizado. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1657,2; Calculado M+3 =1657,0).

Exemplo 2

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-

Glu)-YLIEGGPSSGAPPS-NH2**(SEQ ID NO:11)**

[0093] A estrutura da SEQ ID NO:11 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, αMeF(2F)6, αMeL13, Orn16, K17, Aib20 D-Glu24, e Ser39 onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



[0094] O composto de acordo com a SEQ ID NO:11 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1642,6; Calculado M+3 =1642,8).

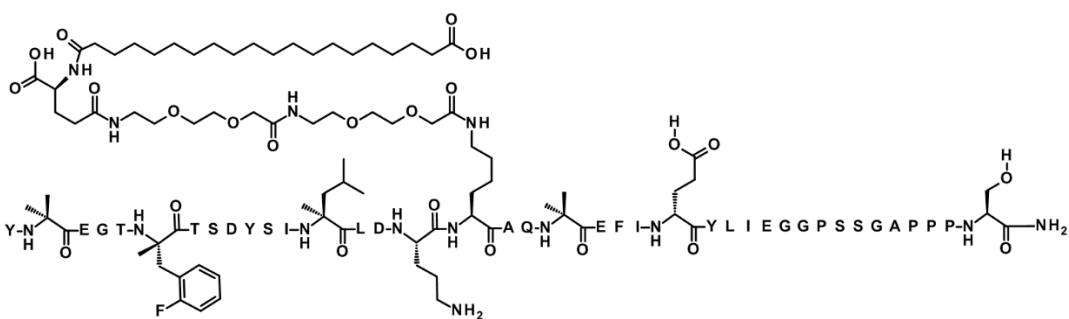
Exemplo 3

O Exemplo 3 é um composto representado pela seguinte descrição:

**Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-
Glu)-YLIEGGPSSGAPPS-NH2**

(SEQ ID NO:12)

[0095] A estrutura da SEQ ID NO:12 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, αMeF(2F)6, αMeL13, Orn16, K17, Aib20, D-Glu24, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:

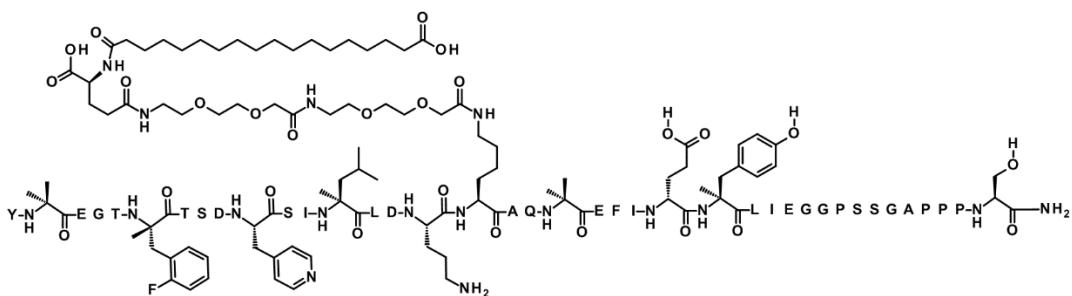


[0096] O composto de acordo com a SEQ ID NO:12 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1651,8; Calculado M+3 =1652,2).

Exemplo 4

**Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-
etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-
Glu)-αMeY-LIEGGPSSGAPPS-NH₂ (SEQ ID NO:13)**

[0097] A estrutura da SEQ ID NO:13 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, αMeF(2F)6, 4Pal10, αMeL13, Orn16, K17, Aib20, D-Glu24 αMeY25, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



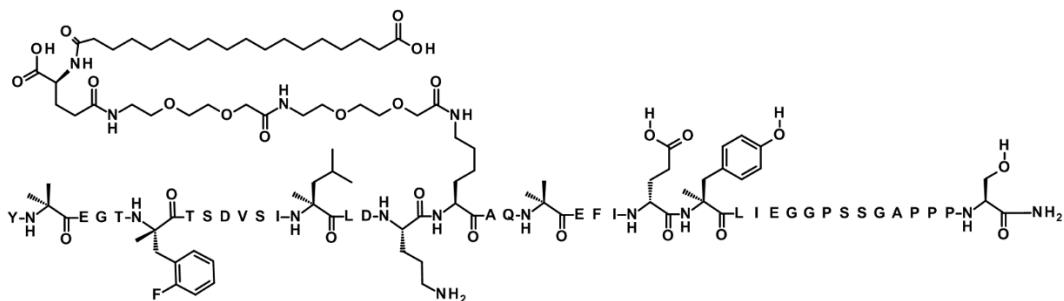
[0098] O composto de acordo com a SEQ ID NO:13 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1642,5; Calculado M+3 =1642,1).

Exemplo 5

Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDVSI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-

etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:14)

[0099] A estrutura da SEQ ID NO:14 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, αMeF(2F)6, αMeL13, Orn16, K17, Aib20, D-Glu24,αMeY25, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



[00100] O composto de acordo com a SEQ ID NO:14 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1626,1; Calculado M+3 =1626,1).

Exemplo 6 ao Exemplo 287

[00101] Os compostos de acordo com o Exemplo 6 (SEQ ID NO:15) ao Exemplo 287 (SEQ ID NO:296) são preparados substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1.

Exem-plo	Nome do composto	SEQ ID NO	PM calculado (médio)	PM encontra do (médio)
6	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	15	4863,5	4862,1
7	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	16	4822,4	4821,3
8	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	17	4863,5	4863,2
9	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	18	4822,4	4820,7
10	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSIAQ-Aib-AFIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)YLLA-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	19	4776,5	4775,4
11	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSIAQ-Aib-AFIEYLLK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	20	4834,5	4834,8
12	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	21	4891,6	4890,0
13	Y-Aib-EGTFTSDYSILLD-Aib-IAQK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	22	4848,5	4846,8
14	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)EFIQYLL-E-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	23	4976,7	4975,5
15	H-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	24	4865,5	4863,9
16	H-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIE-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	25	4865,5	4863,9

17	H-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AFIEYLLE-Aib-GPSSG-NH2	26	4444,1	4442,7
18	H-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK(Dab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-Dab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-αMeK-AFIQYLLA-Aib-GPSSGAPKPS-NH2	27	4979,8	4978,8
19	H-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK(Dab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-Dab-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-αMeK-AFIQYLLA-Aib-GPSSGAPPPS-NH2	28	4948,8	4947,2
20	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	29	4877,5	4875,9
21	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-αMeK-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH2	30	4935,6	4934,1
22	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-αMeK-AFIEYLLE-Aib-GPSSGAPPPS-NH2	31	4963,6	4962,0
23	Y-Aib-EGTFTSDK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)SILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	32	4813,5	4812,9
24	Y-Aib-EGTFTSDYK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)ILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	33	4889,6	4888,6
25	Y-Aib-EGTFTSDYSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)LLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	34	4863,5	4862,5
26	Y-Aib-EGTFTSDYSIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)LDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	35	4863,5	N/I
27	Y-Aib-EGTFTSDYSILK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)DKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	36	4863,5	N/I

28	Y-Aib-EGTFTSDYSILLK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)KIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	37	4861,6	N/I
29	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)IAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	38	4848,5	N/I
30	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)Q-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	39	4905,6	N/I
31	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	40	4848,5	N/I
32	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	41	4905,6	N/I
33	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)EYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	42	4863,5	N/I
34	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	43	4847,6	N/I
35	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)IEGGPSSGAPPPS-NH2	44	4863,5	N/I
36	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)EGGPSSGAPPPS-NH2	45	4863,5	N/I
37	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)GGPSSGAPPPS-NH2	46	4847,6	N/I
38	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)GPSSGAPPPS-NH2	47	4919,6	N/I
39	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)PSSGAPPPS-NH2	48	4919,6	N/I

40	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)SSGAPPPS-NH ₂	49	4879,5	N/I
41	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)SGAPPPS-NH ₂	50	4889,6	N/I
42	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)GAPPPS-NH ₂	51	4889,6	N/I
43	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)APPSS-NH ₂	52	4919,6	N/I
44	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)PPPS-NH ₂	53	4905,6	N/I
45	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)PPS-NH ₂	54	4879,5	N/I
46	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)PS-NH ₂	55	4879,5	N/I
47	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)S-NH ₂	56	4879,5	N/I
48	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-NH ₂	57	4889,6	N/I
49	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-NH ₂	58	4976,7	N/I
50	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	59	4414,0	N/I
51	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	60	4085,7	N/I

52	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	61	4836,4	N/I
53	H-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	62	4851,5	N/I
54	H-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	63	4903,5	N/I
55	H-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	64	4904,5	N/I
56	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	65	4930,5	N/I
57	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	66	4877,5	N/I
58	Y-Aib-EGTFTSDYSSLLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	67	4837,4	N/I
59	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	68	4878,5	N/I
60	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Aib-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	69	4834,5	N/I
61	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	70	4836,4	N/I
62	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	71	4099,7	N/I

63	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	72	4100,6	N/I
64	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDSK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	73	4058,6	N/I
65	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDTK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	74	4072,6	N/I
66	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH2	75	4878,5	N/I
67	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-A- α MeF-IEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	76	4877,5	N/I
68	Y-Aib-EGTFTSDY- α MeS-ILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	77	4877,5	N/I
69	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	78	4891,6	N/I
70	Y-Aib-EGTFTSDK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)SILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	79	4035,7	N/I
71	Y-Aib-EGTFTSDYSILK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)DKIAQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	80	4085,7	N/I
72	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)FIEYLIEGG-NH2	81	4127,8	N/I
73	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)GG-NH2	82	4069,7	N/I
74	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-A- α MeF-IEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	83	4891,6	N/I
75	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEY- α MeL-IEGGPSSGAPPPS-NH2	84	4891,6	N/I

76	Y-Aib-EGT-aMeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-A- α MeF-IEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	85	4905,6	N/I
77	Y-Aib-EGTFTSDYSILLKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)S-NH2	86	4764,5	N/I
78	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	87	4863,5	N/I
79	Ac-(D-Tyr)-AEGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	88	4891,5	N/I
80	Y-(D-Ala)-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	89	4849,5	N/I
81	Y-Aib-EGTFTSDY-(D-Ser)-ILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	90	4863,5	N/I
82	Y-Aib-EGTFTSDYS-(D-Ile)-LLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	91	4863,5	N/I
83	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLI-(D-Glu)-GGPSSGAPPPS-NH2	92	4863,5	N/I
84	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	93	4863,5	N/I
85	Y-Aib-EGTFTSDASILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	94	4771,4	N/I
86	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEAGPSSGAPPPS-NH2	95	4877,5	N/I
87	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	96	4889,5	N/I

88	Y-Pro-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	97	4875,5	N/I
89	Y-Aib-Aad-GTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	98	4877,5	N/I
90	Y-Aib-NGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	99	4848,5	N/I
91	Y-Aib-(γ-Glu)-GTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	100	4863,5	N/I
92	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)SILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	101	4049,7	N/I
93	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSILK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)DKIAQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	102	4099,7	N/I
94	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSILLDKIAQ-Aib-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)FIEYLIEGG-NH2	103	4141,8	N/I
95	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)GG-NH2	104	4083,7	N/I
96	Y-Aib-EGTFTSDK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)SI-αMeL-LDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	105	4049,7	N/I
97	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)GG-NH2	106	4083,7	N/I
98	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	107	4099,7	N/I
99	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	108	4113,7	N/I

100	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	109	4114,7	N/I
101	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	110	4090,6	N/I
102	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	111	4072,6	N/I
103	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	112	4190,7	N/I
104	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	113	4162,6	N/I
105	DesHis-□□NHCO]-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	114	4822,5	N/I
106	DesHis-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	115	4822,5	N/I
107	DesTyr-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	116	4848,5	N/I
108	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-AOC-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	117	4859,6	N/I
109	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK(AOC-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	118	4859,6	N/I
110	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-(Trx)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	119		N/I
111	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-(Trx)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	120		N/I

112	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(εK)-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	121	4846,5	N/I
113	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(εK)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	122	4862,6	N/I
114	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(εK)-(εK)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	123	4845,6	N/I
115	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	124	4892,5	N/I
116	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	125	4950,5	N/I
117	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	126	4850,4	N/I
118	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	127	4968,5	N/I
119	F-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	128	4876,5	N/I
120	Y-Aib-cTA-GT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	129	4902,5	N/I
121	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	130	4935,5	N/I
122	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQQAFIEYLIE-Aib-GPSSGAPPPS-NH2	131	4963,6	N/I

123	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	132	4500,1	N/I
124	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	133	4501,0	N/I
125	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)2-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	134	5020,7	N/I
126	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEAGPSSGAPPPS-NH ₂	135	4905,6	N/I
127	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDISILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	136	4827,5	N/I
128	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDHSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	137	4851,5	N/I
129	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDLISILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	138	4827,5	N/I
130	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDESILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	139	4843,5	N/I
131	Y-Aib-EGT- α MeF-TSD- α MeF-SILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	140	4875,6	N/I
132	Y-Aib-EGT- α MeF-TSD-3Pal-SILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	141	4862,5	N/I
133	DesTyr-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	142	4835,4	N/I
134	DesTyr-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	143	4953,5	N/I

135	H-Aib-NGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	144	4822,5	N/I
136	Y-Aib-EGTFTSDASILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEAGPSSGAPPPS-NH2	145	4785,4	N/I
137	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-Aad-FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	146	4963,6	N/I
138	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-SFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	147	4907,6	N/I
139	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-TFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	148	4921,6	N/I
140	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-DFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	149	4935,6	N/I
141	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-IFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	150	4933,6	N/I
142	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-HFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	151	4957,6	N/I
143	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-Aib-FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	152	4905,6	N/I
144	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQH-Aib-FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	153	4957,6	N/I
145	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDASI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	154	4799,5	N/I
146	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-EFIQYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	155	4967,5	N/I

147	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aad-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	156	4982,6	N/I
148	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIAYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	157	4910,5	N/I
149	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIVYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	158	4938,5	N/I
150	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFISYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	159	4926,5	N/I
151	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIPYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	160	4936,5	N/I
152	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aib-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	161	4924,5	N/I
153	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIHYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	162	4976,6	N/I
154	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	163	4942,5	N/I
155	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-cTA-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	164	4944,5	N/I
156	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-2Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	165	4953,5	N/I
157	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	166	4953,5	N/I
158	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	167	4953,5	N/I

159	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD- α MeF-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	168	4938,5	N/I
160	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-Aib-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	169	4862,4	N/I
161	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)2-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	170	4594,1	N/I
162	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)2-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-HLIEGGPSSG-NH ₂	171	4568,1	N/I
163	H-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	172	4942,5	N/I
164	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLI-(D-Glu)-GGPSSGAPPPS-NH ₂	173	4914,5	N/I
165	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeF-LI-(D-Glu)-GGPSSGAPPPS-NH ₂	174	4912,5	N/I
166	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGG-NH ₂	175	4136,7	N/I
167	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	176	4465,0	N/I
168	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	177	4914,5	N/I
169	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	178	4886,4	N/I

170	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)14-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	179	4858,4	N/I
171	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	180	4899,5	N/I
172	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	181	4885,5	N/I
173	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	182	4871,5	N/I
174	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	183	4785,4	N/I
175	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	184	4913,5	N/I
176	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH ₂)16-CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	185	4885,5	N/I
177	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)16-CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	186	4922,5	N/I
178	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)14-CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	187	4894,4	N/I
179	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)16-CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	188	4473,0	N/I
180	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)16-CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D-Glu)-YLIEGG-NH ₂	189	4144,6	N/I
181	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	190	4953,5	N/I

182	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	191	4953,5	N/I
183	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	192	4918,5	N/I
184	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-(D-Tyr)-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	193	4968,5	N/I
185	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-(D-His)-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	194	4942,5	N/I
186	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD- α MeY-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	195	4982,6	N/I
187	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDQSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	196	4933,5	N/I
188	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aib-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	197	4909,5	N/I
189	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aib-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	198	4909,5	N/I
190	H-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	199	4927,5	N/I
191	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	200	4904,5	N/I
192	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDASI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	201	4876,4	N/I

193	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	202	4933,5	N/I
194	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	203	4942,5	N/I
195	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDRK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	204	4960,6	N/I
196	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDRK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	205	4969,6	N/I
197	Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	206	4456,0	N/I
198	(D-Tyr)- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	207	4456,0	N/I
199	DesTyr-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	208	4892,5	N/I
200	DesTyr-AEGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	209	4878,4	N/I
201	DesHis- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQAFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	210	4892,5	N/I
202	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	211	4938,6	N/I

203	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	212	4952,6	N/I
204	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	213	4924,5	N/I
205	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	214	4795,4	N/I
206	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	215	4823,5	N/I
207	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	216	4923,6	N/I
208	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	217	4912,4	N/I
209	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	218	4911,4	N/I
210	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	219	4897,5	N/I
211	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	220	4953,6	N/I
212	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	221	4967,5	N/I
213	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	222	4922,4	N/I

214	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	223	4811,4	N/I
215	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	224	4839,4	N/I
216	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	225	4967,5	N/I
217	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	226	4939,5	N/I
218	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	227	4925,5	N/I
219	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	228	4491,0	N/I
220	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGG-NH ₂	229	4162,6	N/I
221	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	230	4940,5	N/I
222	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	231	4982,6	N/I
223	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	232	4982,6	N/I
224	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	233	4926,4	N/I
225	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	234	4908,5	N/I

226	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	235	4954,5	N/I
227	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	236	4950,5	N/I
228	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	237	4500,1	N/I
229	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYS- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	238	4855,4	N/I
230	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDHK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	239	4976,6	N/I
231	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	240	4939,5	N/I
232	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	241	4910,5	N/I
233	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	242	4896,5	N/I
234	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SILLD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	243	4882,4	N/I
235	Y-Aib-EGT- α MeF-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	244	4878,5	N/I
236	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-Y-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	245	4939,5	N/I

237	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDASI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	246	4847,4	N/I
238	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	247	4889,5	N/I
239	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	248	4896,5	N/I
240	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	249	4866,5	N/I
241	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	250	N/I	N/I
242	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	251	N/I	N/I
243	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	252	N/I	N/I
244	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	253	N/I	N/I
245	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDASI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	254	N/I	N/I
246	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDASI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	255	N/I	N/I
247	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	256	4883,4	N/I

248	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	257	4911,5	N/I
249	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Nle-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	258	4911,5	N/I
250	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	259	4911,5	N/I
251	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH2	260	4893,6	N/I
252	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(ε K)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH2	261	4835,6	N/I
253	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQAAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	262	4849,5	N/I
254	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQQAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	263	4906,5	N/I
255	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQHAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	264	4915,5	N/I
256	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQKAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	265	4906,6	N/I
257	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQRAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	266	4934,6	N/I
258	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQKAFIEYLYIEGGPSSGAPPPS-NH2	267	4907,5	N/I

259	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	268	4864,4	N/I
260	Y-Aib-EGTFTSDHSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	269	4837,5	N/I
261	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQEAIFIYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	270	4907,5	N/I
262	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQTAIFIYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	271	4879,5	N/I
263	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQSAIFIYLIEGGPSSGAPPPS-NH2	272	4865,5	N/I
264	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY-LIEGGPSSG-NH2	273	4475,0	N/I
265	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY-LIEGG-NH2	274	4146,7	N/I
266	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH2	275	4385,94	4386,6
267	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	276	4057,62	N/I
268	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH2	277	4386,88	N/I
269	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH2	278	4058,56	N/I
270	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH2	279	4443,98	N/I
271	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H)AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH2	280	4115,66	N/I

272	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino- etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16- CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH2	281	4327,91	4327,8
273	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino- etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16- CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIAGG-NH2	282	3999,58	N/I
274	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino- etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16- CO2H)AQPAFIEYLIEGGPSSG-NH2	283	4397,95	N/I
275	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino- etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)16- CO2H)AQPAFIEYLIEGG-NH2	284	4069,63	N/I
276	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL- LDEKAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	285	4224,59	N/I
277	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL- LDEQAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	286	4224,55	N/I
278	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL- LDEKAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPSC-NH2	287	4327,74	N/I
279	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL- LDEQAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPSC-NH2	288	4327,69	N/I
280	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LD- Orn-KAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	289	4210,61	N/I
281	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LD- Orn-QAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH2	290	4209,58	N/I
282	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LD- Orn-KAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPSC-NH2	291	4312,77	N/I
283	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LD- Orn-QAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPSC-NH2	292	4312,73	N/I
284	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL- LD-Orn-KAQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY- LIEGGPSSGAPPPS-NH2	293	4208,64	N/I
285	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL- LD-Orn-QAQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY- LIEGGPSSGAPPPS-NH2	294	4208,6	N/I
286	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSD-4Pal-SI-αMeL- LD-Orn-KAQ-Aib-EFI-(D-Glu)-αMeY- LIEGGPSSGAPPSC-NH2	295	4311,78	N/I

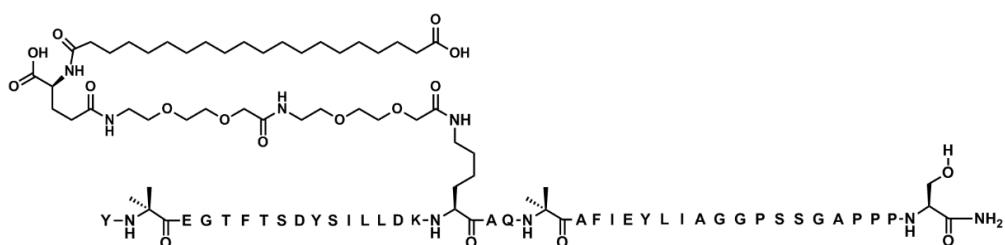
287	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-QAQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPSC-NH2	296	4311,74	N/I
-----	--	-----	---------	-----

N/I significa Não Incluído

Exemplo 288

**Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPS-NH2
(SEQ ID NO:303)**

[00102] A estrutura da SEQ ID NO:303 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, K17, Aib20, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:

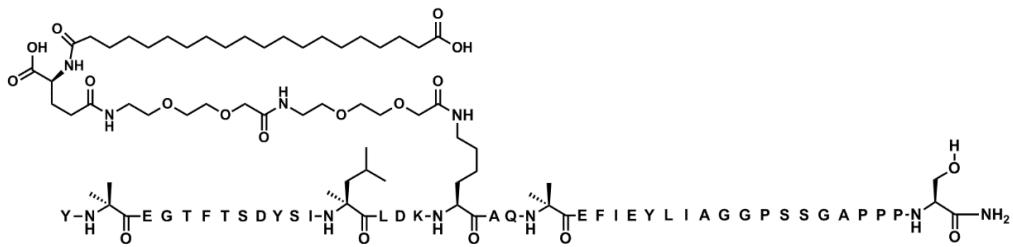


[00103] O composto de acordo com a SEQ ID NO:303 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1602,5; Calculado M+3 =1602,8).

Exemplo 289

Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH2)18-CO2H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPS-NH2 (SEQ ID NO:304)

[00104] A estrutura da SEQ ID NO:304 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos Aib2, α MeL13, K17, Aib20, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:

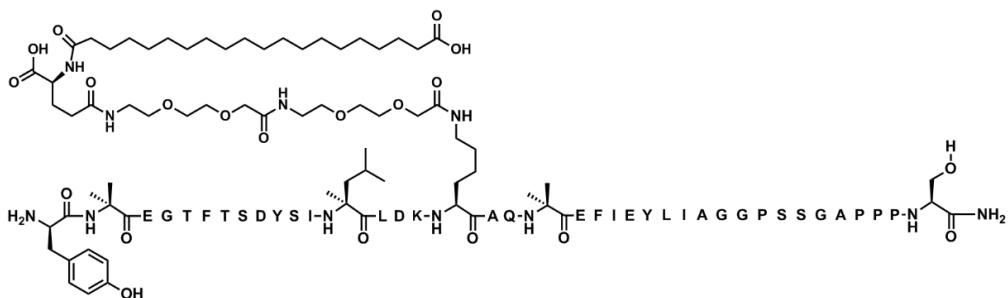


[00105] O composto de acordo com a SEQ ID NO:304 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1626,8; Calculado M+3 =1626,8).

Exemplo 290

(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-ethoxi)-ethoxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPS-NH₂ (SEQ ID NO:305)

[00106] A estrutura da SEQ ID NO:305 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos D-Tyr1, Aib2, αMeL13, K17, Aib20, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:

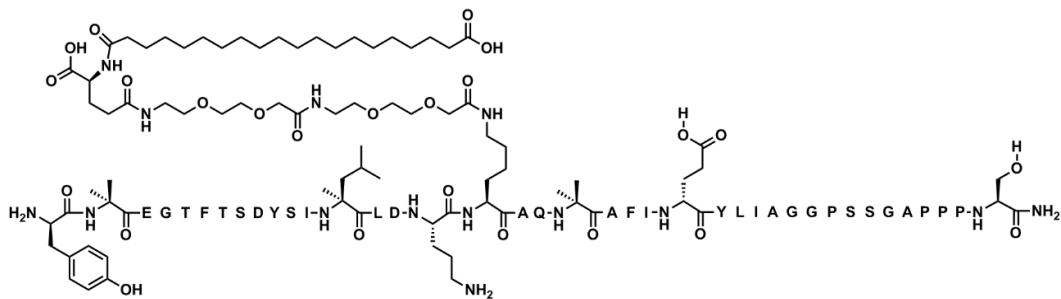


[00107] O composto de acordo com a SEQ ID NO:305 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1626,6; Calculado M+3 =1626,8).

Exemplo 291

(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-ethoxi)-ethoxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-AFl-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPS-NH₂ (SEQ ID NO:306)

[00108] A estrutura da SEQ ID NO:306 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos D-Tyr1, Aib2, αMeL13, Orn16, K17, Aib20, D-Glu24, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:

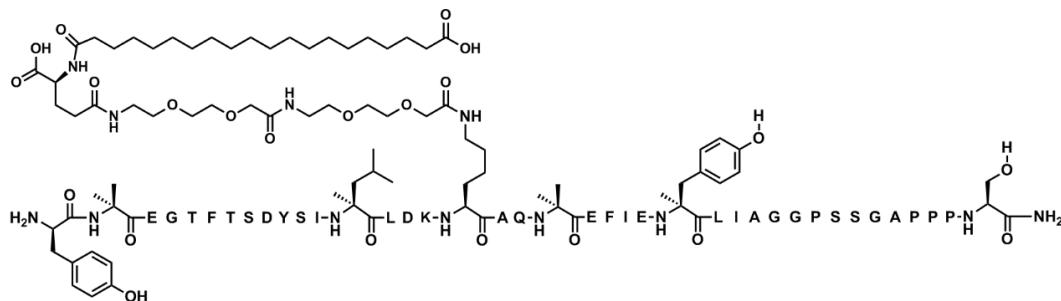


[00109] O composto de acordo com a SEQ ID NO:306 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1602,4; Calculado M+3 =1602,8).

Exemplo 292

(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-*etóxi*)-*etóxi*]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFIE-αMeY-LIAGGPSSGAPPS-NH₂ (SEQ ID NO:307)

[00110] A estrutura da SEQ ID NO:307 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos D-Tyr1, Aib2, αMeL13, K17, Aib20, αMeY25, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



[00111] O composto de acordo com a SEQ ID NO:307 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado:

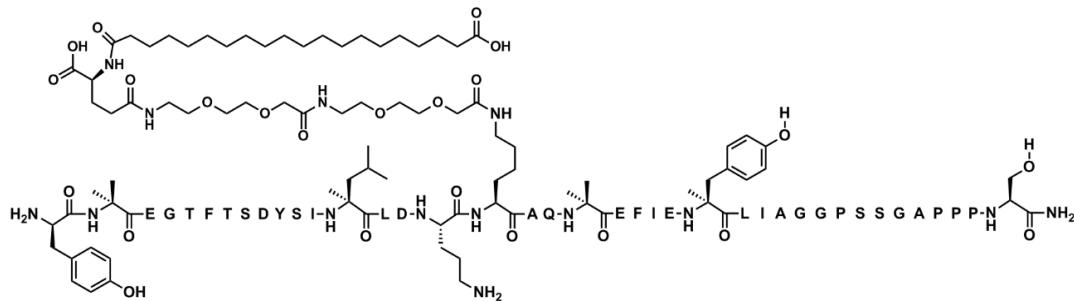
M+3 =1631,3; Calculado M+3 =1631,5).

Exemplo 293

(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH₂

(SEQ ID NO:308)

[00112] A estrutura da SEQ ID NO:308 está representada abaixo por meio do código de aminoácidos padrão de uma letra à exceção dos resíduos D-Tyr1, Aib2, α MeL13, Orn16, K17, Aib20, α MeY25, e Ser39, onde as estruturas destes resíduos aminoacídicos foram expandidas:



[00113] O composto de acordo com a SEQ ID NO:308 é preparado substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1. O peso molecular é determinado por LC- MS (observado: M+3 =1626,5; Calculado M+3 =1626,8).

Exemplo 294 ao Exemplo 381

[00114] Os compostos de acordo com Exemplo 294 (SEQ ID NO:309) ao Exemplo 381 (SEQ ID NO:396) são preparados substancialmente da maneira descrita para os procedimentos do Exemplo 1.

Exemplo	Nome do composto	SEQ ID NO	PM calculado (médio)	PM encontrado (médio)
294	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQQAFIGEYLIEGG-NH ₂	309	4100.6	N/I
295	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQHAFIEYLIEGG-NH ₂	310	4109.7	N/I
296	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQKAFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	311	4429.0	N/I
297	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGG-NH ₂	312	4057.6	N/I
298	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFVEYLIEGGPSSG-NH ₂	313	4313.9	N/I
299	Y-Aib-EGTFTSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFLEYLIEGGPSSG-NH ₂	314	4385.9	N/I
300	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	315	4400.0	N/I
301	Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	316	4400.0	4399.2
302	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSILDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	317	4418.0	N/I
303	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	318	4400.9	4400.7
304	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	319	4458.0	N/I
305	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	320	4341.9	N/I

306	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	321	4400.0	N/I
307	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	322	4400.9	N/I
308	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	323	4458.0	N/I
309	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	324	4341.9	N/I
310	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	325	4400.0	N/I
311	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	326	4418.9	N/I
312	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	327	4476.0	N/I
313	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	328	4359.9	N/I
314	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	329	4418.0	N/I
315	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	330	4835.5	N/I
316	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	331	4777.4	4777.2
317	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	332	4356.0	N/I

318	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	333	4414.0	N/I
319	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	334	4863.5	N/I
320	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-DFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	335	4430.0	N/I
321	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	336	4416.0	N/I
322	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-HFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	337	4452.0	N/I
323	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	338	4850.4	N/I
324	Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	339	4819.5	N/I
325	Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	340	4895.5	N/I
326	F-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	341	4847.5	N/I
327	F-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	342	4861.5	N/I
328	F-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGPSSGAPPPS-NH ₂	343	4847.5	N/I

329	(D-Tyr)-Aib-EGT- α MeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	344	4877.5	N/I
330	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	345	4806.4	4805.4
331	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	346	4878.5	N/I
332	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	347	4820.4	N/I
333	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	348	4935.6	N/I
334	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	349	4877.5	N/I
335	(D-Tyr)-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	350	4891.6	N/I
336	(D-Tyr)-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	351	4909.5	N/I
337	F-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	352	4803.5	N/I
338	F-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	353	4861.5	N/I
339	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	354	4732.4	4732.2

340	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	355	4819.5	4818.8
341	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	356	4820.4	N/I
342	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	357	4878.5	N/I
343	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	358	4820.4	N/I
344	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-DFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	359	4864.4	N/I
345	(D-Tyr)-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	360	4891.6	N/I
346	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	361	4805.5	4804.8
347	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	362	4791.4	N/I
348	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	363	4807.5	N/I
349	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	364	4863.5	4862.7
350	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	365	4849.5	N/I
351	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	366	4835.5	N/I

352	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	367	4819.5	N/I
353	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	368	4935.6	N/I
354	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	369	4863.5	N/I
355	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	370	4921.5	N/I
356	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	371	4877.5	N/I
357	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	372	4863.5	N/I
358	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFVEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	373	4791.4	N/I
359	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFVEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	374	4849.5	N/I
360	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFVEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	375	4849.5	N/I
361	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFV-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	376	4805.5	N/I
362	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFV-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	377	4791.4	N/I

363	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	378	4777.4	N/I
364	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFV-(D-Glu)-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	379	4763.4	N/I
365	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	380	4833.5	4832.4
366	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	381	4819.5	4818.3
367	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	382	4891.6	N/I
368	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	383	4835.5	N/I
369	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-DFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	384	4849.5	N/I
370	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSG-NH ₂	385	4414.0	N/I
371	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	386	4718.3	N/I
372	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	387	4746.4	N/I
373	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-YLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	388	4688.3	N/I

374	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	389	4863.5	N/I
375	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	390	4849.5	N/I
376	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	391	4805.5	N/I
377	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	392	4791.4	4790.7
378	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	393	4732.4	N/I
379	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	394	4949.5	N/I
380	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	395	4935.5	N/I
381	(D-Tyr)-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIE- α MeY-LIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	396	4934.4	N/I

N/I significa Não Incluído

Ensaios de Ligação

[00115] Glucagon (indicado por Gcg) é um padrão de referência produzido pela Eli Lilly and Company. GLP-1, 7-36-NH₂ (indicado por GLP-1) é adquirido na CPC Scientific (Sunnyvale, CA, 97,2% de pureza, alíquotas de 100 μ M em 100% DMSO). GIP 1-42 (indicado por GIP) é produzido pelo Lilly Research Laboratories usando síntese de peptídeos e cromatografia HPLC como descrito acima (>80% de pureza, alíquotas

de 100 µM em 100% DMSO). Gcg, GLP-1, ou GIP [125I]-radiomarcado é preparado usando [125I]-lactoperoxidase e adquirido na Perkin Elmer (Boston, MA).

[00116] Linhagens de células transfetadas de forma estável são preparadas por subclonagem do cDNA do receptor em um plasmídio de expressão pcDNA3 e transfetadas em células de rim embrionário humano (HEK) 293 (hGcgR e hGLP-1R) ou células de ovário de hamster chinês (CHO) (hGIPR) seguido por seleção com geneticina (hGLP-1R e hGIPR) ou higromicina B (hGcgR).

[00117] São usados dois métodos para a preparação de membranas celulares brutas.

[00118] Método 1: Pelotas de células congeladas são lisadas sobre gelo em tampão hipotônico contendo 50 mM de Tris HCl, pH 7,5, e inibidores de protease Roche Complete™ com EDTA. A suspensão de células é rompida depois de 25 golpes com um homogeneizador Potter-Elvehjem de vidro equipado com um pilão de Teflon®. O homogeneizado é centrifugado a 4°C a 1100 x g por 10 minutos. O sobrenadante é coletado e armazenado em gelo ao passo que as pelotas são ressuspensas em tampão de homogeneização e novamente homogeneizadas da maneira descrita acima. O homogeneizado é centrifugado a 1100 x g por 10 minutos. O segundo sobrenadante é combinado com o primeiro sobrenadante e centrifugado a 35000 x g por 1 hora a 4°C. A pelota de membranas resultante é ressuspensa em tampão de homogeneização contendo inibidores de protease a aproximadamente 1 a 3 mg/mL, rapidamente congelada em nitrogênio líquido e armazenada em alíquotas em um refrigerador a -80°C até ser usada.

[00119] Método 2: Pelotas de células congeladas são lisadas sobre gelo em tampão hipotônico contendo 50 mM de Tris HCl, pH 7,5, 1 mM de MgCl₂, inibidores de protease Roche Complete™ sem EDTA e

25 unidades/ml DNase I (Invitrogen). A suspensão de células é rompida depois de 20 a 25 golpes com um homogeneizador Potter-Elvehjem de vidro equipado com um pilão de Teflon®. O homogeneizado é centrifugado a 4°C a 1800 x g por 15 minutos. O sobrenadante é coletado e armazenado em gelo ao passo que as pelotas são ressuspendidas em tampão de homogeneização (sem DNase I) e novamente homogeneizadas da maneira descrita acima. O homogeneizado é centrifugado a 1800 x g por 15 minutos. O segundo sobrenadante é combinado com o primeiro sobrenadante e centrifugado por mais um período a 1800 x g por 15 minutos. O sobrenadante total é então centrifugado a 25000 x g por 30 minutos a 4°C. A pelota de membranas resultante é ressuspendida em tampão de homogeneização (sem DNase I) contendo inibidores de protease a aproximadamente 1 a 3 mg/mL e armazenada em alíquotas em um refrigerador a -80°C até ser usada.

Métodos de Determinação da Ligação

[00120] As constantes de dissociação de equilíbrio da ligação (K_d) para as várias interações receptor/radioligante são determinadas a partir da análise de ligação por competição homóloga em vez da ligação de saturação devido ao alto teor de propanol no material de estoque [125I]. Os valores de K_d determinados para as preparações de receptores são os seguintes: hGcgR (3,9 nM), hGLP-1R (1,2 nM) e hGIPR (0,14 nM).

Ligação de [125I]-Glucagon

[00121] Os ensaios de ligação do receptor de Gcg humano são realizados usando um formato de Ensaio de Cintilação por Proximidade (SPA) com contas de aglutinina de germe de trigo (WGA) (Perkin Elmer). O tampão de ligação contém 25 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (HEPES), pH 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 0,1% (p/v) de bacitracina (Research

Products), 0,003% (p/v) de polioxetileno sorbitan monolaurato (TWEEN®-20), e inibidores de protease Roche Complete™ sem EDTA. Os peptídeos e o Gcg são descongelados e diluídos seriadamente 1 para 3 em 100% DMSO (curvas de concentração resposta de 10 pontos). Em seguida, 5 µL de composto diluído seriadamente ou DMSO são transferidos para placas de ensaio de fundo transparente Corning® 3632 contendo 45 µL de tampão de ligação do ensaio ou Gcg controle não marcado (ligação inespecífica ou NSB, a 1 µM final). Em seguida, 50 µL de [¹²⁵I]-Gcg (0,15 nM final), 50 µL de membranas de GcgR humano (1,5 µg/poço) e 50 µL de contas de WGA SPA (80 a 150 µg/poço) são adicionados com um dispensador Biotek Multiflo. As placas são vedadas e misturadas sobre um agitador de placas (ajuste 6) por 1 minuto e lidas em um contador de cintilação PerkinElmer Trilux MicroBeta® depois de 12 horas de incubação/sedimentação à temperatura ambiente. A faixa de concentração final do ensaio para os peptídeos testados em curvas de resposta varia tipicamente de 1150 nM a 0,058 nM e para o Gcg controle de 1000 nM a 0,05 nM.

Ligaçāo de [¹²⁵I]-GLP-1

[00122] O ensaio de ligação do receptor de GLP-1 humano é realizado usando um formato SPA com contas de WGA. O tampão de ligação contém 25 mM de HEPES, pH 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 0,1% (p/v) de bacitracina, 0,003% (p/v) de TWEEN®-20, e inibidores de protease Roche Complete™ sem EDTA. Os peptídeos e o GLP-1 são descongelados e diluídos seriadamente 1 para 3 em 100% DMSO (curvas de concentração resposta de 10 pontos). Em seguida, 5 µL de composto diluído seriadamente ou DMSO são transferidos para placas de ensaio de fundo transparente Corning® 3632 contendo 45 µL de tampão de ligação do ensaio ou GLP-1 controle não marcado (ligação inespecífica ou NSB, a 0,25 µM final). Em seguida, 50 µL de [¹²⁵I]-GLP-1 (0,15 nM final), 50 µL de membranas de GLP-1R humano

(0,5 µg/poço e 50 µL de contas de WGA SPA (100 a 150 µg/poço) são adicionados com um dispensador Biotek Multiflo. As placas são vedadas e misturadas sobre um agitador de placas (ajuste 6) por 1 minuto e lidas em um contador de cintilação PerkinElmer Trilux MicroBeta® depois de 5 a 12 horas de incubação/sedimentação à temperatura ambiente. A faixa de concentração final do ensaio para os peptídeos testados em curvas de resposta varia tipicamente de 1150 nM a 0,058 nM e para o GLP-1 controle, 250 nM a 0,013 nM.

Ligaçao de [125I]-GIP

[00123] O ensaio de ligação do receptor de GIP humano é realizado usando um formato SPA com contas de WGA. O tampão de ligação contém 25 mM de HEPES, pH 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 0,1% (p/v) de bacitracina, 0,003% (p/v) de TWEEN®-20, e inibidores de protease Roche Complete™ sem EDTA. Os peptídeos e o GIP são descongelados e diluídos seriadamente 1 para 3 em 100% DMSO (curvas de concentração resposta de 10 pontos). Em seguida, 5 µL de composto diluído seriadamente ou DMSO são transferidos para placas de ensaio de fundo transparente Corning® 3632 contendo 45 µL de tampão de ligação do ensaio ou GIP controle não marcado (ligação inespecífica ou NSB, a 0,25 µM final). Em seguida, 50 µL [125I]-GIP (0,075-0,15 nM final), 50 µL de membranas de GIPR humano (3 µg/poço) e 50 µL de contas de WGA SPA (100 a 150 µg/poço) são adicionados com um dispensador Biotek Multiflo. As placas são vedadas e misturadas sobre um agitador de placas (setting 6) por 1 minuto e lidas em um contador de cintilação PerkinElmer Trilux MicroBeta® depois de 2,5 a 12 horas de incubação/sedimentação à temperatura ambiente. A faixa de concentração final do ensaio para os peptídeos testados em curvas de resposta varia tipicamente de 1150 a 0,058 nM ou 115 nM a 0,0058 nM e para o GIP controle, 250 nM a 0,013 nM.

Análise dos Dados dos Ensaios de Ligação

[00124] Os dados de CPM brutos para as curvas de concentração dos peptídeos, Gcg, GLP-1, ou GIP, são convertidos em percentagem de inibição subtraindo-se a ligação inespecífica (ligação na presença de excesso de Gcg, GLP-1, ou GIP não marcado, respectivamente) dos valores de CPM individuais e dividindo-se pelo sinal de ligação total, também corrigido subtraindo-se a ligação inespecífica. Os dados são analisados com o uso de rotinas de regressão não linear de quatro parâmetros (máximo da curva, mínimo da curva, IC50, coeficiente de Hill) (Genedata Screener, versão 12.0.4, Genedata AG, Basal, Suíça). A constante de afinidade (K_i) é calculada a partir do valor absoluto da IC50 com base na equação $K_i = IC50/(1 + D/K_d)$ onde D é a concentração do radioligante usado no experimento, IC50 é a concentração que causa 50% de inibição da ligação e K_d é a constante de dissociação de equilíbrio da ligação do radioligante (descrito acima). Os valores de K_i estão apresentados como a média geométrica, com o erro expresso como erro padrão da média (SEM) e n é igual ao número de réplicas independentes (determinado em ensaios realizados em dias diferentes). As médias geométricas são calculadas da seguinte maneira:

$$\text{Média geométrica} = 10(\text{Média aritmética dos valores Log } K_i)$$

[00125] A razão K_i (K_i para o peptídeo controle nativo/ K_i para o composto de teste) em cada receptor e cada espécie é calculada. A razão K_i é uma indicação rápida da afinidade aparente de um peptídeo compara ao peptídeo controle nativo. Uma razão $K_i < 1$ indica que o peptídeo de teste tem uma afinidade mais baixa (valor K_i mais alto) para o receptor do que o peptídeo nativo, ao passo que uma razão $K_i > 1$ indica que o peptídeo de teste tem uma afinidade mais alta (valor K_i mais baixo) para o receptor do que o peptídeo nativo.

[00126] $n=1/x$ significa que apenas um valor do número total de réplicas (x) é usado para expressar a média. O SEM só é calculado

quando n=2 ou quando existem resultados não qualificados mais altos. As médias estão expressas como médias geométricas com o desvio padrão da média (SEM) e o número de réplicas (n) indicado entre parênteses.

Tabela 1. Afinidade de ligação *in vitro* (Ki) dos exemplos indicados e moléculas comparativas para GLP-1R, GcgR e GIPR humanos.

Exemplo ou comparador	hGLcgR Ki, nM (SEM, n)	hGIPR Ki, nM (SEM, n)	hGLP1R Ki, (nM) (SEM, n)
hGcg	3,65 (0,26, n=10)		
hGIP amida		0,0922 (0,0085, n=11)	
hGLP-1 amida			0,614 (0,066, n=12)
1	207 (13,8, n=5)	0,0546 (0,0120, n=5)	6,67 (1,25, n=6)
2	361 (55,1, n=5)	0,0600 (0,0150, n=5)	2,35 (0,220, n=5)
3	242 (56,2, n=6)	0,0458 (0,00357, n=6)	2,23 (0,366, n=6)
4	686 (n=1/5)	0,0528 (0,00647, n=5)	1,63 (0,260, n=5)
5	519 (109, n=4)	0,0611 (0,00592, n=4)	0,902 (0,114, n=4)
6	55,8 (10,2, n=2)	0,0835 (0,00437, n=2)	6,71 (1,25, n=2)
7	198	0,252	43,3
8	206 (25,7, n=2)	0,0772 (0,0155, n=2)	2,84 (0,753, n=2)
9	375 (87,5, n=2)	0,127 (0,0118, n=2)	14,9 (2,15, n=2)
10	226 (67,4, n=2)	0,109 (0,0927, n=2)	9,33 (1,49, n=2)

11	174 (25,3, n=2)	0,226 (0,0728, n=2)	15,7 (4,37, n=2)
12	684 (141, n=2)	0,167 (0,0853, n=2)	12,9 (2,71, n=2)
13	>1060 (n=1/2)	0,296 (0,0291, n=2)	31,1 (11,9, n=2)
14	160	0,0494	29,6
15	130	0,284	2,19
16	371	0,0841	2,78
17	261 (115, n=2)	0,606 (0,363, n=2)	7,63 (2,47, n=2)
18	50,1	0,0798	0,319
19	60,5	0,0518	0,24
20	228 (65,3, n=2)	0,0849 (0,0168, n=2)	3,30 (1,01, n=2)
21	149	0,529	14,5
22	53,4	0,624	23,1
23	>1010	0,258	6,32
24	49,8	0,232	5,04
25	81,1	0,179	4,8
26	>960	0,176	4,22
27	315	0,103	3,68
28	>902	0,24	21,1
29	132	0,377	8
30	123	0,151	6,2
31	290	0,0275	6,58
32	44,7	0,0205	3,96
33	>979	6,4	361
34	134	0,0467	3,41
35	>964	0,0358	54,6
36	413	0,141	16,4
37	255	0,0523	3,84
38	>974	0,104	31,3
39	161	0,0499	16,8
40	150	0,0345	7,56

41	165	0,0551	13,4
42	160	0,0514	13,2
43	134	0,101	11,8
44	121	0,0516	10,6
45	11,1	0,0463	5,65
46	133	0,0852	13,4
48	111	0,074	15,7
49	236	0,087	12,3
50	220 (61,2, n=2)	0,0568 (0,00744, n=2)	4,71 (1,22, n=2)
51	195 (65,9, n=2)	0,0620 (0,0131, n=2)	5,62 (0,658, n=2)
52	>1100	0,0342	5,81
53	216	0,188	1,23
54	333	0,965	1,66
55	>1100	6,24	7,29
56	>1060	0,148	10,3
57	26,1 (4,31, n=2)	0,0583 (0,0131, n=2)	3,00 (0,293, n=2)
58	339	0,105	2,77
59	292 (11,8, n=2)	0,136 (0,00422, n=2)	8,20 (4,13, n=2)
60	237	0,0655	9,55
61	110	0,102	11,1
62	168	0,0545	2,03
63	273	0,141	7,79
64	260	0,0866	4,86
65	194	0,0643	4,53
66	93,7	0,106	7,53
67	270	0,061	10,2
68	99,2	0,0243	1,58
69	22,1 (4,18, n=3)	0,0300 (0,00657, n=3)	1,22 (0,353, n=3)
74	69,8	0,0279	5,99
75	283	0,103	24,4

76	14,4	0,0659	2,64
78	215 (66,2, n=3)	0,163 (0,0356, n=2)	3,94 (1,21, n=2)
79	429 (n=1/2)	0,0313	2,69
80	347 (n=1/2)	0,0931	2,16
81	344	0,198	2,88
82	>1060	14,9	6,82
83	320	0,142	7,1
84	>1100	0,143	10,2
85	>894 (n=1/2)	0,621	1,87
86	>1060	0,0401	3,74
87	278 (n=1/2)	0,0340 (0,00150, n=2)	1,79 (0,417, n=2)
88	545 (57,8, n=2)	0,0717	4,24
89	324 (22,9, n=2)	0,045	2,64
90	245 (7,55, n=2)	0,0472	4,76
91	540	1,8	5,23
93	15,7	0,0859	1,89
99	23,6	0,027	1,15
100	44	0,115	4,13
101	117	0,0953	8,1
103	40,3	0,0645	6,68
104	123 (17,1, n=5)	0,0565 (0,0153, n=5)	3,91 (0,955, n=5)
105	20,4	0,119	0,871
106	515	0,179	1,2
107	303	0,0425	0,867
108	171	0,0732	3
109	43,1	0,0279	1,34
110	73,9	0,0395	4,38
115	9,89	0,0302	3,43

116	137 (13,9, n=2)	0,0597 (0,0486, n=2)	6,80 (1,85, n=2)
117	192 (14,6, n=3)	0,0497 (0,0111, n=3)	6,96 (1,95, n=3)
118	53,0 (7,07, n=3)	0,0859 (0,00402, n=3)	6,10 (0,870, n=3)
119	30,6	0,0925	9,87
120	93,6	0,11	11,7
121	51,9	0,177	3,16
122	43,3 (8,07, n=2)	0,190 (0,0189, n=2)	3,36 (0,799, n=2)
123	80,1 (11,7, n=6)	0,0469 (0,00804, n=6)	1,31 (0,197, n=6)
124	41,5 (9,39, n=2)	0,0424 (0,00200, n=2)	4,87 (0,277, n=2)
125	54,4 (0,365, n=2)	0,0624 (0,0117, n=2)	3,19 (0,123, n=2)
126	101 (11,5, n=2)	0,0644 (0,0267, n=2)	1,46 (0,299, n=2)
127	43,6	0,126	1,86
128	433 (203, n=2)	0,0625 (0,0355, n=2)	1,88 (0,296, n=2)
129	14,9	0,0278	1
130	>1060	0,177	3,66
133	216	0,157	11,4 (2,31, n=2)
134	60,5	0,14	12,7 (0,947, n=2)
135	454	0,161	3,01
137	98,1 (14,8, n=3)	0,0373 (0,00200, n=3)	1,24 (0,341, n=3)
138	61,2 (4,65, n=2)	0,0295 (0,00145, n=2)	0,926 (0,201, n=2)
139	105 (6,68, n=2)	0,0360 (0,00446, n=2)	1,25 (0,0904, n=2)

140	175 (40,1, n=3)	0,0474 (0,00461, n=3)	1,46 (0,0630, n=3)
142	53,1 (1,60, n=2)	0,0275 (0,00210, n=2)	1,06 (0,300, n=2)
143	65,5	0,0304	1,15
144	77	0,0341	1,78
145	158	0,0652	2,22
147	64,9 (19,9, n=2)	0,0981 (0,0285, n=2)	4,47 (0,742, n=2)
149	127	0,0708	26,1
150	63,2	0,0649	30,5
152	93,4	0,117	48
153	43,8	0,0578	22,2
154	762 (51,7, n=3)	0,0610 (0,00457, n=3)	5,64 (2,52, n=3)
157	179 (82,9, n=3)	0,0937 (0,0160, n=3)	8,97 (2,28, n=3)
158	285 (17,4, n=2)	0,114 (0,0193, n=2)	11,8 (5,32, n=2)
160	>1060 (n=1/2)	5,98 (1,46, n=2)	14,4 (3,72, n=2)
163	117	0,116	10,8
181	413 (132, n=2)	0,145 (0,0856, n=2)	7,28 (0,798, n=2)
182	565 (335, n=2)	0,0669 (0,0311, n=2)	4,64 (0,655, n=2)
183	304 (128, n=2)	0,0869 (0,0118, n=2)	4,11 (0,369, n=2)
189	146 (7,81, n=2)	0,128 (0,0817, n=2)	8,81 (0,434, n=2)
191	348 (54,7, n=2)	0,144 (0,0676, n=2)	4,52 (1,95, n=2)
192	>1110 (n=1/2)	0,118 (0,108, n=2)	2,89 (0,516, n=2)
202	394	0,0579	5,38

203	845 (n=1/2)	0,0337 (0,00260, n=2)	3,90 (1,10, n=2)
204	>1150	0,0704	1,9
205	438	0,0367	3,05
206	176 (126, n=2)	0,0814 (0,00608, n=2)	5,27 (0,359, n=2)
207	74,2	0,0786	1,37
208	>1060	0,0537	2,13
209	>1060 (n=1/2)	0,0664 (0,0267, n=2)	1,43 (0,466, n=2)
210	>1010	0,0399	1,58
211	131	0,0243	2,64
212	205 (1,77, n=2)	0,0978 (0,0730, n=2)	2,76 (0,561, n=2)
213	544	0,365	2,75
214	126	0,0304	1,99
215	75,2	0,0666	6,85
216	45,2	0,0559	2,34
217	516	0,0376	2,02
218	270	0,0593	2,54
219	373	0,0689	2,01
220	377	0,0919	2,71
221	154 (n=1/2)	0,0414 (0,00291, n=2)	1,77 (0,900, n=2)
222	71,3 (11,9, n=2)	0,0495 (0,0210, n=2)	3,59 (0,660, n=2)
223	46,5	0,0921	5,62
224	627 (267, n=2)	0,0482 (0,0174, n=2)	6,86 (1,85, n=2)
225	714 (n=1/2)	0,0622 (0,0208, n=2)	8,79 (4,24, n=2)
226	200	0,0254	4,1
227	113	0,0146	2,01
228	182	0,028	2,43
229	>1100	2,47	36,2

230	494	0,042	4,68
231	440	0,0394	3,03
232	>1150	0,0544	5,62
233	>1150	0,0445	5,99
234	>1100	0,0563	10,9
235	>1200	0,0581	7,65
236	200 (15,1, n=2)	0,0425 (0,00194, n=2)	1,05 (0,173, n=2)
237	>1060	0,131	1,04
238	230	0,0403	0,548
239	596 (215, n=3)	0,101 (0,0172, n=3)	2,71 (0,0420, n=3)
240	204	0,0284	0,552
241	167 (45,6, n=2)	0,0420 (0,0118, n=2)	0,799 (0,401, n=2)
242	95,9 (14,1, n=2)	0,0604 (0,00642, n=2)	0,853 (0,0475, n=2)
243	145 (5,05, n=2)	0,0325 (0,00840, n=2)	0,670 (0,0478, n=2)
244	87,8 (2,39, n=2)	0,0308 (0,0150, n=2)	0,820 (0,141, n=2)
246	>1010 (n=1/3)	0,0509 (0,0147, n=3)	0,812 (0,0900, n=3)
247	>1100	>55,1	4,39
248	>1050	0,0397	2,4
249	>1000	0,0394	2,35
250	198	0,0171	1,72
251	21,2	0,0249	1,09
252	26	0,00971	0,383
253	>912	0,138	2,57
254	148	0,108	2,58
255	257	0,0772	2,58
264	388	0,015	0,412
265	567	0,0224	0,537
266	193	0,0666	2,01

	(28,2, n=2)	(0,0189, n=2)	(0,256, n=2)
267	349 (178, n=2)	0,0628 (0,00765, n=2)	1,57 (0,109, n=2)
268	>1190	0,0814	3,98
269	>1100	0,152	7,1
270	>1190	0,117	8,27
271	>1150	0,107	5,09
272	550 (243, n=2)	0,0353 (0,00276, n=2)	1,22 (0,291, n=2)
273	724	0,0698	1,13
288	345 (35,7, n=3)	0,0580 (0,0105, n=3)	1,60 (0,866, n=3)
289	>1050 (n=1/3)	0,0457 (0,0220, n=3)	2,63 (1,74, n=3)
290	308 (n=1/3)	0,0617 (0,0115, n=3)	2,44 (0,162, n=3)
291	>872 (n=1/2)	0,129 (0,0346, n=3)	3,16 (0,270, n=3)
292	595	0,0547	1,19
293	668	0,0775	1,64
294	629	0,205	2,92
295	>1000	0,181	4,12
296	>1000	0,444	3,33
297	>1240	0,0958	2,98
298	>1370	0,0578	3,03
299	>1040	0,734	54,3
300	251	0,0504	2,13
301	44,4	0,0273	0,875

	(6,17, n=3)	(0,00127, n=3)	(0,0889, n=3)
302	18,5	0,0289	0,617
303	502 (189, n=3)	0,0580 (0,0151, n=3)	3,69 (1,86, n=3)
304	>855	0,0499	4,44
305	352 (30,8, n=2)	0,0250 (0,00586, n=2)	0,830 (0,481, n=2)
306	>1040	0,0349	2,86
307	117	0,0773	5,1
308	94,2	0,0288	1,01
309	64,1	0,0264	1,04
310	174 (8,97, n=2)	0,0315 (0,00162, n=2)	1,70 (0,144, n=2)
311	115	0,0497	11,5
312	106	0,0348	1,63
313	27,6	0,0261	0,815
314	116	0,027	0,717
315	539	0,0677	2,28
316	654 (76,5, n=3)	0,0418 (0,00224, n=3)	0,957 (0,180, n=3)
317	253	0,0215	2,63
318	730 (n=1/2)	0,0452 (0,00883, n=2)	7,52 (0,256, n=2)
319	>984	0,0349	3,61
320	>1040	0,136	5,17

321	770	0,064	4,2
322	1030	0,175	2,31
323	300	0,0516	1,65
324	449	0,0278	0,609
325	13	0,0209	0,475
326	207	0,251	2,92
327	114 (8,53, n=2)	0,0667 (0,0211, n=2)	2,10 (0,287, n=2)
328	>1450 (n=1/2)	0,136 (0,0602, n=2)	3,98 (0,339, n=2)
329	17,0 (2,51, n=2)	0,0439 (0,0105, n=2)	3,28 (0,327, n=2)
330	>1050	0,114	12,7
331	>969 (n=1/2)	0,0851 (0,00508, n=2)	11,4 (0,160, n=2)
332	397 (272, n=2)	0,0497 (0,00681, n=2)	7,87 (0,333, n=2)
333	578 (68,8, n=2)	0,0634 (0,00255, n=2)	4,25 (0,180, n=2)
334	192	0,0646	2,17
335	27,1	0,0444	2,54
336	17,1	0,0277	2,44
337	335	0,0363	1,61
338	>1060	0,0831	3,23

339	873 (19,4, n=2)	0,0388 (0,0198, n=2)	2,69 (0,218, n=2)
340	250 (60,8, n=2)	0,0507 (0,0177, n=2)	2,08 (0,0742, n=2)
341	39,7	0,0559	6,49
342	>1000	0,129	15,4
343	>1070	0,0374	13,3
344	>1080	0,0507	14,8
346	310 (26,0, n=3)	0,0559 (0,0248, n=2)	1,67 (0,911, n=2)
349	>1060 (n=1/3)	0,0800 (0,0215, n=3)	1,72 (0,0730, n=3)
352	>1030 (n=1/2)	0,0726 (0,00687, n=3)	3,03 (0,673, n=3)
354	>953	0,175 (0,0209, n=2)	7,85 (0,190, n=2)
356	>1010	0,350 (0,0397, n=2)	10,3 (1,53, n=2)
357	>977	0,316 (0,0233, n=2)	7,02 (1,19, n=2)
358	915 (n=1/2)	0,0636 (0,00684, n=3)	1,37 (0,189, n=3)
359	>982 (n=1/2)	0,0874 (0,0159, n=3)	2,59 (0,833, n=3)
360	485	0,128 (0,00895, n=2)	1,74 (0,0269, n=2)
362	>1050	0,337 (0,00484, n=2)	6,95 (0,446, n=2)
363	>1020 (n=1/2)	0,170 (0,0113, n=3)	3,89 (0,864, n=3)

364	>1150 (n=1/2)	0,672 (0,0431, n=3)	17,2 (2,26, n=3)
367	777	0,0282	0,809

Atividade Funcional (com BSA)

[00127] A atividade funcional é determinada em hGLP-1R, hGcgR e hGIP-R expressando linhagens de células HEK-293 clonais. Cada receptor super-expressando a linhagem de célula é tratado com peptídeo (CRC de 20 pontos, diluição direta de Labcyte Echo 1 para 2,75) em DMEM (Gibco Cat# 31053) suplementado com o suplemento 1X GlutaMAX™ (L-alanil-L-glutamina dipeptídeo Gibco®), 0,25% de FBS (soro bovino fetal), 0,05% da fração V BSA (albumina sérica bovina), 250 µM de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) e 20 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico (HEPES) em um volume de ensaio de 20 µl.

[00128] Depois de 60 minutos de incubação à temperatura ambiente, o aumento resultante em cAMP intracelular é determinado quantitativamente por meio do kit de ensaio de fluorescência homogênea resolvida no tempo (HTRF) CisBio cAMP Dynamic 2. Os níveis de cAMP na célula são detectados pela adição do conjugado cAMP-d2 no tampão de lise celular seguido pelo anticorpo anti-cAMP-Eu3+-criptato, também no tampão de lise celular. O ensaio competitivo resultante é incubado por pelo menos 60 minutos à temperatura ambiente e então detectado por um instrumento com excitação a 320 nm e emissão a 665 nm e 620 nm. As unidades Envision (emissão a 665 nm/620 nm*10.000) são inversamente proporcionais à quantidade de cAMP presente e são convertidas em nM de cAMP por poço usando uma curva padrão de cAMP.

[00129] A quantidade de cAMP gerado (nM) em cada poço é convertida em uma percentagem da resposta máxima observada com GLP-1(7-36)NH₂ humano, Gcg humano, ou GIP(1-42)NH₂

humano. Um valor relativo de EC50 é derivado por análise de regressão não linear usando a percentagem de resposta máxima vs. a concentração do peptídeo adicionado, ajustado a uma equação logística de quatro parâmetros.

[00130] Determinação da EC50 para GLP-1(7-36)NH₂ humano no GLP-1R humano, Gcg humano no GcgR humano, e GIP(1-42)NH₂ humano no GIP-R humano: as faixas de concentração dos peptídeos variam de 448 pM a 99,5 nM. Determinação da EC50 dos exemplos em GLP-1R humano, GcgR humano, e GIP-R humano: as faixas de concentração dos peptídeos variam de 51,5 fM a 11,4 μM.

Tabela 2. Potência de cAMP funcional (EC50) para os peptídeos dos exemplos e peptídeos comparativos (hGcg, hGIP amida, e hGLP-1 amida) na presença de FBS.

Exemplo ou comparador	cAMP EC50,nM (SEM, n)		
	GcgR	GIPR	GLP-1R
hGcg	0,0125 ± 0,0011 (n=12)		
hGIP amida		0,0979 (0,0088, n=12)	
hGLP-1 amida			0,0424 (0,0043, n=12)
Exemplo 1	>11400 (n=1/9)	38,5 (20,2, n=12)	53,3 (21,4, n=12)
Exemplo 2	>10900 (n=1/12)	2,64 (0,696, n=12)	6,52 (1,76, n=11)
Exemplo 3	>10900 (n=1/7)	9,24 (2,23, n=7)	19,4 (7,02, n=7)
Exemplo 4	>10900 (n=1/5)	1,03 (0,181, n=5)	2,02 (0,596, n=4)
Exemplo 5	>10900	1,98	1,61

Ensaio funcional farmacológico de cAMP na presença de caseína

[00131] Um conjunto adicional de ensaios de cAMP foi conduzido em

células HEK293 expressando o receptor de GLP-1 humano (GLP-1R), o receptor do peptídeo inibidor gástrico (GIPR), o receptor de glucagon (GcgR). A atividade farmacológica dos peptídeos hGLP1R/GIPR é determinada em células HEK293 expressando de forma estável o receptor de GLP-1 humano (GLP-1R), o receptor do peptídeo inibidor gástrico (GIPR), ou o receptor de GLP-2 (GLP-2R). Cada linhagem de células superexpressando os receptores (20 µl) é tratada com o peptídeo de teste em DMEM (Gibco Cat# 31053) suplementado com 0,1% de caseína (Sigma Cat# C4765), 250 µM IBMX, 1X GlutaMAXTM (Gibco Cat# 35050), e 20 mM de HEPES (HyClone Cat# SH30237,01) em um volume de ensaio de 20 µl. Depois de 60 minutos de incubação à temperatura ambiente, o aumento resultante em cAMP intracelular é determinado quantitativamente por meio do kit de ensaio CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF (62AM4PEJ). O tampão de lise contendo o conjugado cAMP-d2 (20 µl) e o anticorpo anti-cAMP-Eu3+-criptato (20 µl) são então adicionados para determinar o nível de cAMP. Depois de 1 hora de incubação à temperatura ambiente, o sinal de HTRF é detectado em uma leitora de placas Envision 2104 (PerkinElmer). A emissão fluorescente a 620 nm e a 665 nm é medida e a relação entre 620 nm e 665 nm é calculada e então convertida em nM de cAMP por poço usando uma curva padrão de cAMP. As curvas de dose resposta dos compostos estão plotadas como a percentagem de estimulação normalizada para os valores mínimo (apenas tampão) e máximo (concentração máxima de cada ligante de controle) e foram analisadas por meio de um ajuste de regressão não linear de quatro parâmetros com uma inclinação variável (Genedata Screener 13). EC50 é a concentração de composto que provoca simulação semimáxima em uma curva de dose resposta. Um valor relativo de EC50 é derivado por análise de regressão não linear usando a percentagem de resposta máxima vs. a concentração do peptídeo adicionado, ajustada a uma

equação logística de quatro parâmetros.

[00132] Usando métodos de fluorescência homogênea resolvida no tempo, são conduzidos ensaios para determinar a potência intrínseca das moléculas dos exemplos e moléculas comparativas realizados na presença de caseína (no lugar da albumina sérica) como um bloqueador inespecífico, que não interage com as porções ácido graxo das moléculas analisadas.

[00133] Os níveis de cAMP intracelular são determinados por extrapolação usando uma curva padrão. As curvas de dose resposta dos compostos estão plotadas como a percentagem de estimulação normalizada para os valores mínimo (apenas tampão) e máximo (concentração máxima de cada ligante de controle) e foram analisadas por meio de um ajuste de regressão não linear de quatro parâmetros com uma inclinação variável (Genedata Screener 13). EC50 é a concentração de composto que provoca simulação semimáxima em uma curva de dose resposta. Cada valor relativo de EC50 para o cálculo da média geométrica é determinado a partir de um ajuste da curva.

[00134] As curvas de concentração resposta dos compostos estão plotadas como a percentagem de estimulação normalizada para os valores mínimo (apenas tampão) e máximo (concentração máxima de cada ligante de controle) e analisadas por meio de um ajuste de regressão não linear de quatro parâmetros com uma inclinação variável (Genedata Screener 13). EC50 é a concentração de composto que provoca simulação semimáxima em uma curva de dose resposta.

[00135] As estatísticas resumidas da EC50 são calculadas da seguinte maneira:

Média geométrica:

$GM = 10^{(\text{média aritmética dos valores de EC50 log10 transformados})}$.

[00136] O erro padrão da média é:

$SEM = \text{média geométrica} \times (\text{desvio padrão dos valores de EC50 log10})$

transformados / raiz quadrada do # de corridas) x loge de 10.

[00137] A log transformada responde pelos valores de EC50 que se enquadram em uma escala multiplicativa, e não em uma escala aritmética.

[00138] Diariamente, o ensaio é realizado, os peptídeos de teste são testados mais os ligantes nativos GIP e GLP-1, apenas tampão como linha basal (mínimo) e a concentração mais alta do respectivo padrão GIP e GLP-1 é usada como máximo para os cálculos. A título de ilustração, como mostrado pelo Exemplo 1, o peptídeo de teste é testado em 8 corridas do ensaio. Para evitar dúvidas, a EC50 da hGIP amida e da hGLP-1 amida na Tabela 3 são ilustrativas dos valores da média geométrica de uma série de 18 valores do ensaio, e os valores vão variar diariamente comparados ao tampão zero. Assim sendo, cada Exemplo vai usar a média geométrica daqueles valores para normalizar as corridas do ensaio do Exemplo.

Tabela 3. Ativação funcional de hGLP-1R, hGIPR, hGcgR na presença de 0,1% caseína.

Exemplo ou comparador	hGIPR cAMP Rel EC50 nM (SEM, n)	hGIPR cAMP EC50 ratio (SEM, n)	hGLP1R cAMP Rel EC50 nM (SEM, n)	hGLP1R cAMP EC50 ratio (SEM, n)
hGIP amida	0,170 (0,012, n=18)			
hGLP-1 amida			0,0396 (0,0030, n=16)	
1	0,0356 (0,00576, n=8)	4,65 (0,514, n=8)	0,0410 (0,00720, n=7)	1,12 (0,0949, n=7)
2	0,0339 (0,00650, n=5)	5,89 (1,10, n=5)	0,0441 (0,00670, n=5)	0,888 (0,0993, n=5)
3	0,0411 (0,00541, n=5)	4,51 (0,355, n=5)	0,0338 (0,00156, n=4)	1,25 (0,0916, n=4)

4	0,0272 (0,00358, n=6)	5,95 (0,466, n=6)	0,0297 (0,00319, n=6)	1,41 (0,241, n=6)
5	0,0309 (0,00402, n=5)	6,27 (0,808, n=5)	0,0164 (0,00219, n=5)	2,69 (0,547, n=5)
6	0,0899 (0,0196, n=2)	2,09 (0,301, n=2)	0,374 (0,0100, n=2)	0,185 (0,00340, n=2)
7	0,461	0,317	0,470 (0,0988, n=2)	0,130 (0,0215, n=2)
8	0,0848 (0,00744, n=6)	1,97 (0,170, n=6)	0,148 (0,00926, n=6)	0,419 (0,0352, n=6)
9	0,210 (0,0335, n=6)	0,768 (0,122, n=6)	0,194 (0,0284, n=6)	0,314 (0,0384, n=6)
10	1,28 (0,270, n=2)	0,151 (0,0416, n=2)	7,64 (0,786, n=2)	0,00912 (0,000859, n=2)
11	0,486 (0,108, n=2)	0,399 (0,114, n=2)	6,89 (2,68, n=3)	0,0111 (0,00387, n=3)
12	0,300 (0,0827, n=2)	0,659 (0,221, n=2)	1,15 (0,00296, n=2)	0,0603 (0,000359, n=2)
13	1,05 (0,236, n=2)	0,180 (0,0272, n=2)	5,39 (1,35, n=2)	0,0133 (0,00338, n=2)
14	0,284 (0,0828, n=2)	0,545 (0,161, n=2)	1,87 (0,534, n=2)	0,0306 (0,00519, n=2)
15	0,613 (0,141, n=2)	0,273 (0,00678, n=2)	0,0336 (0,0000222, n=2)	1,65 (0,0634, n=2)
16	0,975 (0,241, n=2)	0,157 (0,0401, n=2)	0,0437 (0,00494, n=4)	1,43 (0,260, n=3)
17	5,81 (0,758, n=2)	0,0257 (0,00368, n=2)	0,152 (0,0166, n=2)	0,398 (0,0260, n=2)
18	0,610 (0,200, n=2)	0,275 (0,0204, n=2)	0,0945 (0,00823, n=2)	0,589 (0,0732, n=2)

19	0,386 (0,0583, n=2)	0,436 (0,0449, n=2)	0,104 (0,00342, n=2)	0,532 (0,0375, n=2)
20	0,0556 (0,00518, n=5)	2,81 (0,293, n=5)	0,117 (0,0121, n=8)	0,577 (0,0706, n=8)
21	0,0748 (0,00682, n=8)	1,95 (0,145, n=8)	0,160 (0,00495, n=7)	0,402 (0,0178, n=7)
22	0,0842 (0,0103, n=4)	1,86 (0,109, n=4)	0,206 (0,0172, n=5)	0,290 (0,0233, n=5)
23	0,204 (0,0160, n=5)	0,754 (0,0348, n=5)	0,190 (0,00766, n=7)	0,342 (0,0255, n=7)
24	0,762 (0,206, n=2)	0,228 (0,0443, n=2)	13,0 (n=1/2)	0,00416 (n=1/2)
25	0,230 (0,0191, n=6)	0,636 (0,0564, n=6)	0,356 (0,0415, n=6)	0,197 (0,0287, n=6)
26	0,251 (0,0264, n=6)	0,585 (0,0531, n=6)	0,293 (0,0442, n=5)	0,238 (0,0309, n=5)
27	0,0789 (0,00792, n=6)	1,90 (0,295, n=6)	0,557 (0,0717, n=5)	0,123 (0,0102, n=5)
28	1,66 (0,257, n=2)	0,106 (0,0238, n=2)	32,7 (n=1/2)	0,00166 (n=1/2)
29	0,320 (0,0548, n=2)	0,536 (0,0522, n=2)	0,999 (0,336, n=2)	0,0671 (0,0283, n=2)
30	0,114 (0,00650, n=2)	1,50 (0,0246, n=2)	1,84 (0,280, n=2)	0,0331 (0,00127, n=2)
31	0,388 (0,0773, n=2)	0,456 (0,121, n=2)	0,891 (0,147, n=2)	0,0708 (0,0192, n=2)
32	0,179 (0,0200, n=5)	0,840 (0,0750, n=5)	0,498 (0,0124, n=5)	0,136 (0,00728, n=5)
33	63,3 (6,65, n=2)	0,00222 (0,000125, n=2)	251 (n=1/2)	0,000256 (n=1/2)

34	0,360 (0,0200, n=2)	0,393 (0,00105, n=2)	1,56 (0,132, n=2)	0,0392 (0,00119, n=2)
35	0,0905 (0,00717, n=2)	1,58 (0,215, n=2)	8,38 (0,707, n=2)	0,00728 (0,000221, n=2)
36	0,309 (0,0126, n=2)	0,458 (0,00789, n=2)	2,29 (0,390, n=2)	0,0268 (0,00309, n=2)
37	0,269 (0,0546, n=2)	0,532 (0,0765, n=2)	1,15 (0,216, n=2)	0,0533 (0,00707, n=2)
38	0,147 (0,0217, n=2)	0,967 (0,0861, n=2)	2,82 (0,0832, n=2)	0,0217 (0,00181, n=2)
39	0,133 (0,0242, n=2)	1,07 (0,132, n=2)	1,92 (0,447, n=2)	0,0323 (0,00571, n=2)
40	0,136 (0,0164, n=2)	1,06 (0,188, n=2)	0,746 (0,118, n=2)	0,0801 (0,0105, n=2)
41	0,229 (0,0451, n=2)	0,637 (0,159, n=2)	0,960 (0,0203, n=2)	0,0637 (0,00478, n=2)
42	0,161 (0,00967, n=2)	0,897 (0,149, n=2)	1,45 (0,328, n=2)	0,0471 (0,0107, n=2)
43	0,112 (0,0129, n=2)	1,28 (0,0105, n=2)	0,862 (0,0963, n=2)	0,0777 (0,00826, n=2)
44	0,128 (0,0118, n=2)	1,11 (0,0174, n=2)	0,752 (0,201, n=2)	0,0918 (0,0245, n=2)
45	0,106 (0,0158, n=2)	1,75 (0,164, n=2)	1,03 (0,194, n=2)	0,0569 (0,00591, n=2)
46	0,172 (0,0231, n=2)	0,828 (0,0222, n=2)	0,687 (0,0147, n=2)	0,0969 (0,00159, n=2)
47	0,287 (0,0529, n=2)	0,654 (0,0819, n=2)	0,702 (0,197, n=2)	0,0890 (0,0310, n=2)
48	0,168 (0,0126, n=2)	0,863 (0,156, n=2)	0,691 (0,0491, n=2)	0,0966 (0,00733, n=2)

49	0,0868 (0,0288, n=2)	1,69 (0,372, n=2)	0,597 (0,0314, n=2)	0,112 (0,00642, n=2)
50	0,0794 (0,0104, n=5)	1,96 (0,179, n=5)	0,0961 (0,00519, n=7)	0,675 (0,0492, n=7)
51	0,0960 (0,0106, n=7)	1,69 (0,201, n=7)	0,153 (0,0110, n=7)	0,426 (0,0376, n=7)
52	0,0997 (0,0119, n=6)	1,40 (0,154, n=6)	0,132 (0,0143, n=5)	0,514 (0,0413, n=5)
53	0,628 (0,161, n=2)	0,287 (0,0912, n=2)	0,0339 (0,000266, n=2)	1,80 (0,190, n=2)
54	1,57 (0,144, n=2)	0,110 (0,0181, n=2)	0,0242 (0,00711, n=2)	2,55 (0,456, n=2)
55	5,45 (n=1/2)	<0,00159	0,0286 (0,000346, n=2)	2,33 (0,0282, n=2)
56	0,167 (0,0132, n=2)	1,02 (0,00567, n=2)	0,136 (0,00964, n=2)	0,491 (0,0347, n=2)
57	0,0849 (0,0107, n=6)	1,74 (0,148, n=6)	0,0668 (0,00654, n=7)	0,996 (0,0730, n=7)
58	0,266 (0,0307, n=5)	0,522 (0,0439, n=5)	0,180 (0,0151, n=5)	0,378 (0,0347, n=5)
59	0,0922 (0,0134, n=5)	1,54 (0,186, n=5)	0,0840 (0,00742, n=5)	0,812 (0,0816, n=5)
60	0,135 (0,0107, n=2)	1,06 (0,0296, n=2)	0,287 (0,0377, n=3)	0,237 (0,0270, n=3)
61	0,0739 (0,0140, n=2)	1,94 (0,158, n=2)	0,371 (0,0664, n=3)	0,187 (0,0341, n=3)
62	0,0601 (0,00469, n=5)	2,33 (0,234, n=5)	0,159 (0,0151, n=5)	0,463 (0,0644, n=5)
63	0,0925 (0,0106, n=7)	1,58 (0,156, n=7)	0,190 (0,0195, n=5)	0,386 (0,0466, n=5)

64	0,0916 (0,0104, n=6)	1,57 (0,192, n=6)	0,172 (0,0184, n=5)	0,429 (0,0598, n=5)
65	0,143 (0,0264, n=2)	1,04 (0,295, n=2)	0,289 (0,0215, n=3)	0,233 (0,0144, n=3)
66	0,0743 (0,00740, n=5)	1,89 (0,209, n=5)	0,285 (0,0291, n=5)	0,255 (0,0245, n=5)
67	0,0913 (0,00577, n=2)	1,61 (0,0648, n=2)	0,447 (0,0958, n=2)	0,123 (0,0314, n=2)
68	0,0881 (0,00725, n=2)	1,67 (0,0990, n=2)	0,153 (0,0169, n=2)	0,354 (0,0550, n=2)
69	0,0712 (0,0156, n=4)	2,73 (0,431, n=3)	0,0844 (0,00548, n=4)	0,850 (0,0870, n=4)
70	0,480 (0,0706, n=2)	0,351 (0,0135, n=2)	0,283 (0,0281, n=3)	0,207 (0,0330, n=3)
71	0,166 (0,0417, n=2)	1,02 (0,0668, n=2)	1,02 (0,227, n=3)	0,0604 (0,0170, n=3)
72	0,252 (0,0456, n=2)	0,715 (0,251, n=2)	0,906 (0,127, n=3)	0,0645 (0,0103, n=3)
73	0,979 (0,317, n=2)	0,174 (0,0239, n=2)	2,55 (0,337, n=3)	0,0225 (0,00178, n=3)
74	0,0866 (0,00653, n=2)	1,70 (0,166, n=2)	0,467 (0,00217, n=2)	0,115 (0,00580, n=2)
75	0,214 (0,0234, n=2)	0,690 (0,0905, n=2)	1,49 (0,00142, n=2)	0,0359 (0,00168, n=2)
76	0,124 (0,000853, n=2)	1,24 (0,0255, n=2)	0,125 (0,00942, n=2)	0,630 (0,0992, n=2)
77	135 (22,8, n=2)	0,00102 (0,000331, n=2)	>2000 (n=1/2)	<0,0000325 (n=1/2)
78	0,532 (0,120, n=2)	0,293 (0,0571, n=2)	0,544 (0,0263, n=2)	0,143 (0,00495, n=2)

79	0,0732 (0,0127, n=2)	2,11 (0,305, n=2)	2,02 (0,562, n=2)	0,0410 (0,0142, n=2)
80	0,140 (0,0130, n=2)	1,09 (0,0709, n=2)	0,351 (0,0522, n=2)	0,227 (0,0516, n=2)
81	0,428 (0,0445, n=2)	0,373 (0,0131, n=2)	1,29 (0,00950, n=2)	0,0630 (0,00192, n=2)
82	24,3 (8,06, n=2)	0,00679 (0,00175, n=2)	26,1 (6,81, n=2)	0,00325 (0,000941, n=2)
83	0,182 (0,0176, n=2)	0,804 (0,0637, n=2)	0,387 (0,0648, n=2)	0,166 (0,0265, n=2)
84	0,0915 (0,00451, n=2)	1,59 (0,0514, n=2)	0,374 (0,0762, n=2)	0,173 (0,0337, n=2)
85	1,67 (0,143, n=2)	0,111 (0,00296, n=2)	0,0518 (0,00318, n=2)	1,13 (0,0246, n=2)
86	0,0452 (0,00765, n=2)	3,29 (0,605, n=2)	0,271 (0,0756, n=2)	0,243 (0,0647, n=2)
87	0,0945 (0,0277, n=2)	1,1	0,0801	0,786
88	0,475 (0,00187, n=2)	0,392 (0,0215, n=2)	0,640 (0,00544, n=2)	0,0918 (0,00840, n=2)
89	0,119 (0,0150, n=2)	1,57 (0,107, n=2)	0,335 (0,00771, n=2)	0,175 (0,0105, n=2)
90	0,0361 (0,000915, n=2)	5,17 (0,434, n=2)	0,532 (0,0564, n=2)	0,110 (0,00250, n=2)
91	19,2 (n=1/2)	0,0103 (n=1/2)	>5000 (n=1/2)	<0,0000108 (n=1/2)
92	0,338	0,546	0,257	0,258
93	0,185 (0,0241, n=2)	0,956 (0,292, n=2)	0,115 (0,0143, n=3)	0,498 (0,0199, n=3)
94	0,425	0,434	0,338	0,196

95	1,17 (0,0326, n=2)	0,145 (0,0227, n=2)	1,01 (0,229, n=3)	0,0576 (0,00824, n=3)
96	0,712 (0,0736, n=2)	0,238 (0,0195, n=2)	0,590 (0,0509, n=3)	0,0977 (0,0101, n=3)
97	1,85 (0,214, n=2)	0,0953 (0,0278, n=2)	2,18 (0,347, n=3)	0,0268 (0,00442, n=3)
98	0,0718	2,43	0,157	0,384
99	0,0643 (0,0120, n=5)	2,27 (0,208, n=5)	0,0986 (0,0104, n=4)	0,629 (0,0938, n=4)
100	0,120 (0,0169, n=2)	1,48 (0,191, n=2)	0,0790 (0,00439, n=2)	0,724 (0,0809, n=2)
101	0,0704 (0,00913, n=5)	2,07 (0,138, n=5)	0,0579 (0,00589, n=4)	1,06 (0,131, n=4)
102	0,178	0,983	0,0628 (0,00458, n=2)	0,913 (0,118, n=2)
103	0,0693 (0,0165, n=4)	2,01 (0,183, n=4)	0,101 (0,0132, n=3)	0,655 (0,108, n=3)
104	0,0323 (0,00474, n=8)	4,93 (0,595, n=8)	0,0248 (0,00679, n=6)	1,85 (0,242, n=6)
105	1,85 (0,133, n=2)	0,101 (0,00134, n=2)	0,0401 (0,00740, n=2)	1,51 (0,396, n=2)
106	6,54 (n=1/2)	0,0302 (n=1/2)	0,0413 (0,000823, n=2)	1,42 (0,0898, n=2)
107	0,241 (0,0209, n=5)	0,747 (0,0859, n=5)	0,0539 (0,00678, n=5)	1,10 (0,128, n=5)
108	0,0885 (0,00413, n=2)	2,19 (0,0798, n=2)	0,294 (0,0441, n=2)	0,218 (0,0253, n=2)
109	0,109 (0,0252, n=2)	1,83 (0,397, n=2)	0,350 (0,0142, n=2)	0,182 (0,0134, n=2)
110	0,218 (0,0657, n=2)	0,929 (0,263, n=2)	0,179 (0,0168, n=2)	0,358 (0,0452, n=2)

111	0,141 (0,0253, n=2)	1,1	0,308 (0,0144, n=2)	0,209 (0,0151, n=2)
112	0,124 (0,00217, n=2)	1,53	0,160 (0,0115, n=2)	0,402 (0,0185, n=2)
113	0,166 (0,0364, n=2)	1,39	0,233 (0,0133, n=2)	0,275 (0,0228, n=2)
114	0,133 (0,0220, n=2)	1,65	0,267	0,234
115	0,102 (0,0163, n=5)	1,85 (0,319, n=5)	0,0880 (0,00660, n=4)	0,743 (0,0516, n=4)
116	0,0867 (0,0141, n=5)	2,13 (0,255, n=5)	0,0703 (0,0111, n=4)	0,956 (0,147, n=4)
117	0,0648 (0,00602, n=7)	2,44 (0,263, n=6)	0,0615 (0,00275, n=7)	0,998 (0,0681, n=7)
118	0,0538 (0,00395, n=7)	3,42 (0,247, n=6)	0,0588 (0,00577, n=6)	1,13 (0,115, n=6)
119	0,216 (0,0107, n=2)	0,901 (0,0541, n=2)	0,0913 (0,00729, n=2)	0,702 (0,0788, n=2)
120	0,122 (0,0397, n=2)	1,67 (0,509, n=2)	0,201 (0,0318, n=2)	0,319 (0,0398, n=2)
121	0,0760 (0,0189, n=2)	1,44	0,0849 (0,0136, n=2)	0,760 (0,128, n=2)
122	0,0923 (0,0122, n=2)	1,73 (0,399, n=2)	0,0760 (0,0221, n=2)	0,856 (0,223, n=2)
123	0,0423 (0,00604, n=8)	4,04 (0,586, n=8)	0,0344 (0,00562, n=5)	1,58 (0,180, n=5)
124	0,0762 (0,00816, n=4)	2,18 (0,283, n=4)	0,0475 (0,00318, n=4)	1,29 (0,0473, n=4)
125	0,0381 (0,00482, n=5)	3,79 (0,152, n=5)	0,0478 (0,00569, n=4)	1,31 (0,229, n=4)

126	0,0685 (0,00653, n=4)	2,53 (0,361, n=3)	0,0715 (0,00249, n=4)	0,869 (0,0332, n=4)
127	0,158 (0,0401, n=2)	0,917	0,145 (0,00951, n=2)	0,443 (0,0176, n=2)
128	0,0694 (0,00856, n=4)	2,46 (0,344, n=3)	0,0924 (0,0147, n=4)	0,700 (0,119, n=4)
129	0,106 (0,00707, n=2)	1,88	0,121 (0,0220, n=2)	0,543 (0,112, n=2)
130	1,55	0,116	0,368	0,182
131	0,183	1,03	0,156	0,425
132	0,0657	2,88	0,26	0,255
133	0,0879 (0,0298, n=2)	1,89 (1,13, n=2)	0,0436	1,52
134	0,104 (0,00639, n=2)	1,43 (0,244, n=2)	0,0654 (0,00394, n=2)	0,942 (0,00985, n=2)
135	0,373	0,482	0,131	0,509
136	3,39	0,0544	0,06	1,1
137	0,0333 (0,00461, n=8)	4,47 (0,381, n=8)	0,0397 (0,00540, n=5)	1,25 (0,114, n=5)
138	0,0581 (0,00498, n=3)	2,18 (0,423, n=3)	0,0471 (0,00784, n=3)	1,12 (0,105, n=3)
139	0,0370 (0,00460, n=5)	3,61 (0,444, n=5)	0,0417 (0,00760, n=5)	1,13 (0,105, n=5)
140	0,0349 (0,00428, n=5)	3,76 (0,415, n=5)	0,0424 (0,00487, n=5)	1,16 (0,0926, n=5)
141	0,2	0,538	0,0975	0,414
142	0,0489 (0,00436, n=2)	2,84 (0,637, n=2)	0,0426 (0,00626, n=2)	1,22 (0,0942, n=2)
143	0,0515 (0,0105, n=2)	2,78 (0,920, n=2)	0,0745 (0,0109, n=2)	0,714 (0,152, n=2)
144	0,0375 (0,00249, n=3)	3,60 (0,373, n=3)	0,0608 (0,00352, n=3)	0,851 (0,0845, n=3)

145	0,0514 (0,0124, n=3)	2,46 (0,300, n=3)	0,0427 (0,00108, n=2)	1,22 (0,116, n=2)
146	0,0583	1,98	0,0604	0,951
147	0,0304 (0,00146, n=3)	4,14 (0,241, n=3)	0,0527 (0,00623, n=3)	1,13 (0,117, n=3)
148	0,0430 (0,00713, n=3)	2,70 (0,462, n=3)	0,0626 (0,00751, n=3)	0,859 (0,167, n=3)
149	0,0711 (0,0109, n=2)	1,82 (0,0572, n=2)	0,0916 (0,0149, n=2)	0,484 (0,0343, n=2)
150	0,0511 (0,00569, n=2)	2,64 (0,761, n=2)	0,0575 (0,00855, n=2)	0,790 (0,186, n=2)
151	0,41	0,262	1,60 (0,338, n=2)	0,0278 (0,00331, n=2)
152	0,0504 (0,00566, n=2)	2,57 (0,188, n=2)	0,0915 (0,0128, n=2)	0,484 (0,0236, n=2)
153	0,0634	1,7	0,0904 (0,0113, n=2)	0,501 (0,107, n=2)
154	0,0266 (0,00348, n=7)	5,90 (0,513, n=7)	0,0393 (0,00511, n=5)	1,23 (0,117, n=5)
155	0,266	0,584	0,495	0,0978
156	>30,0	<0,00519	0,638	0,0759
157	0,0453 (0,00495, n=6)	3,15 (0,444, n=6)	0,0431 (0,00557, n=4)	1,25 (0,135, n=4)
158	0,0454 (0,0102, n=5)	3,22 (0,527, n=5)	0,0374 (0,00374, n=5)	1,34 (0,0947, n=5)
159	4,6	0,039	0,33	0,176
160	21,0 (0,568, n=2)	0,00712 (0,00165, n=2)	0,0461 (0,00206, n=2)	1,24 (0,0824, n=2)
161	0,254	0,706	4,8	0,0121
162	4,56	0,0393	36	0,00161
163	0,121	1,29	0,0316	1,54
164	3,09	0,0581	15,6	0,00373
165	1,04	0,172	5,81	0,01

166	0,355	0,504	4,08	0,0143
167	0,617	0,291	1,2	0,0487
168	0,572	0,313	1,8	0,0323
169	0,86	0,122	3,37	0,0136
170	0,569	0,185	10,4	0,00438
171	0,223	0,471	0,75	0,0609
172	1,05	0,1	1,2	0,038
173	0,586	0,179	1,23	0,0373
174	0,217	0,483	0,472	0,0968
175	0,0881	1,19	1,11	0,0412
176	0,523	0,201	1,07	0,0427
177	1,4	0,0749	6,79	0,00673
178	3,08	0,0341	13,1	0,00349
179	1,83	0,0575	2,7	0,0169
180	0,79	0,133	2,16	0,0212
181	0,0459 (0,0122, n=5)	4,10 (0,698, n=5)	0,0592 (0,00966, n=6)	0,718 (0,0586, n=6)
182	0,0442 (0,0133, n=5)	4,37 (0,940, n=5)	0,0463 (0,00578, n=6)	0,873 (0,0433, n=6)
183	0,0615 (0,0175, n=5)	3,10 (0,600, n=5)	0,0551 (0,0125, n=5)	0,843 (0,121, n=5)
184	0,0477	2,45	0,392	0,135
185	0,632	0,185	7,16	0,00739
186			0,0939	0,572
187	0,0371 (0,00593, n=6)	4,61 (0,839, n=6)	0,0577 (0,00695, n=6)	0,702 (0,0431, n=6)
188	0,121	0,969	0,13	0,408
189	0,0775 (0,0140, n=5)	2,41 (0,314, n=5)	0,0608 (0,00976, n=6)	0,668 (0,0450, n=6)
190	0,738	0,158	0,0241	2,2
191	0,0645 (0,0139, n=3)	2,53 (0,131, n=3)	0,0356 (0,00490, n=3)	1,60 (0,182, n=3)
192	0,0615 (0,0139, n=5)	2,83 (0,340, n=5)	0,0289 (0,00261, n=5)	1,73 (0,0510, n=5)
193	0,336	0,538	0,162	0,359

194	0,423	0,427	0,284	0,205
195	0,193	0,936	0,0966	0,602
196	0,277	0,653	0,175	0,332
197	0,211	0,855	0,248	0,189
198	>30,0	<0,00602	0,139	0,337
199	>30,0	<0,00602	0,0422	1,11
200	12,3	0,0146	0,0818	0,573
201	>30,0	<0,00602	0,0385	1,22
202	0,0392 (0,00958, n=3)	4,79 (0,700, n=3)	0,0608 (0,00408, n=2)	0,712 (0,0866, n=2)
203	0,0387 (0,00465, n=4)	4,95 (0,383, n=4)	0,0679 (0,0116, n=3)	0,671 (0,130, n=3)
204	0,0424 (0,0132, n=3)	4,58 (1,01, n=3)	0,0654 (0,0166, n=2)	0,689 (0,207, n=2)
205	0,0281 (0,000581, n=2)	5,71 (0,519, n=2)	0,0261 (0,00703, n=3)	1,46 (0,102, n=3)
206	0,0409 (0,00271, n=2)	4,75 (0,0828, n=2)	0,0270 (0,00477, n=3)	1,42 (0,139, n=3)
207	0,0395 (0,0103, n=3)	4,76 (0,715, n=3)	0,0359 (0,00622, n=2)	1,23 (0,275, n=2)
208	0,0371 (0,00797, n=4)	5,33 (0,808, n=4)	0,0753 (0,00608, n=3)	0,587 (0,0362, n=3)
209	0,0308 (0,00636, n=5)	5,73 (0,721, n=5)	0,0374 (0,00451, n=4)	1,12 (0,108, n=4)
210	0,0383 (0,0124, n=4)	5,40 (1,22, n=4)	0,0432 (0,00554, n=3)	1,03 (0,118, n=3)
211	0,0442 (0,00939, n=5)	4,59 (0,656, n=5)	0,0337 (0,00481, n=4)	1,28 (0,203, n=4)
212	0,0501 (0,0132, n=4)	4,17 (0,999, n=4)	0,0572 (0,00467, n=3)	0,771 (0,0330, n=3)
213	0,0523 (0,0140, n=4)	3,87 (0,721, n=4)	0,0710 (0,0146, n=4)	0,694 (0,110, n=4)

214	0,0251 (0,00459, n=4)	6,92 (0,628, n=4)	0,0221 (0,00364, n=5)	1,74 (0,122, n=5)
215	0,0525 (0,00720, n=3)	3,53 (0,379, n=3)	0,0529 (0,00177, n=2)	0,813 (0,0175, n=2)
216	0,0401 (0,0151, n=3)	4,91 (1,22, n=3)	0,0327 (0,00291, n=2)	1,31 (0,0447, n=2)
217	0,0563 (0,0165, n=3)	3,41 (0,665, n=3)	0,0383 (0,00448, n=2)	1,14 (0,193, n=2)
218	0,0413 (0,00450, n=3)	4,43 (0,113, n=3)	0,0423 (0,00335, n=2)	1,02 (0,137, n=2)
219	0,0341 (0,00595, n=5)	5,86 (0,825, n=5)	0,0403 (0,00221, n=4)	1,03 (0,0601, n=4)
220	0,0315 (0,00564, n=5)	6,30 (0,786, n=5)	0,0312 (0,00267, n=4)	1,36 (0,176, n=4)
221	0,0445 (0,0102, n=4)	4,50 (0,773, n=4)	0,0570 (0,0101, n=3)	0,795 (0,138, n=3)
222	0,0306 (0,00648, n=4)	5,84 (0,924, n=4)	0,0248 (0,00375, n=5)	1,55 (0,110, n=5)
223	0,0670 (0,00561, n=2)	2,93 (0,487, n=2)	0,0363 (0,00532, n=3)	0,962 (0,0435, n=3)
224	0,0545 (0,00995, n=3)	3,52 (0,580, n=3)	0,0349 (0,00788, n=4)	1,06 (0,145, n=4)
225	0,101 (0,0194, n=2)	1,99 (0,536, n=2)	0,0670 (0,0107, n=3)	0,523 (0,0355, n=3)
226	0,0461 (0,00446, n=2)	4,27 (0,762, n=2)	0,0284 (0,00805, n=3)	1,25 (0,167, n=3)
227	0,0414 (0,00954, n=2)	4,73 (0,688, n=2)	0,0329 (0,00627, n=3)	1,07 (0,0870, n=3)
228	0,0503 (0,00265, n=2)	3,86 (0,119, n=2)	0,0282 (0,00274, n=2)	1,10 (0,218, n=2)
229	4,79	0,0298	2,11	0,0139

230	0,0431	3,31	0,0491	0,599
231	0,0253	5,64	0,0611	0,481
232	0,027	5,28	0,0724	0,406
233	0,0288	4,95	0,0549	0,535
234	0,0372	3,83	0,0926	0,317
235	0,0372	3,83	0,136	0,216
236	0,0249 (0,00475, n=5)	6,76 (0,804, n=5)	0,0231 (0,00333, n=5)	1,65 (0,260, n=5)
237	0,0883	2,16	0,0187	2,34
238	0,0296	7,33	0,0241	1,15
239	0,0353 (0,00282, n=4)	5,27 (0,434, n=4)	0,0376 (0,00836, n=4)	0,987 (0,213, n=4)
240	0,0223	9,73	0,0393	0,706
241	0,0257 (0,00164, n=3)	7,12 (0,471, n=3)	0,0175 (0,00373, n=3)	1,89 (0,340, n=3)
242	0,0333 (0,00196, n=3)	5,58 (0,823, n=3)	0,0164 (0,00209, n=3)	1,96 (0,186, n=3)
243	0,0214 (0,00212, n=3)	8,69 (1,21, n=3)	0,0265 (0,00423, n=3)	1,22 (0,158, n=3)
244	0,0225 (0,00136, n=3)	8,27 (1,30, n=3)	0,0252 (0,00415, n=3)	1,29 (0,174, n=3)
245	0,0552	2,82	0,0222	1,55
246	0,0258 (0,00180, n=6)	6,36 (0,340, n=6)	0,0144 (0,00106, n=5)	2,56 (0,216, n=5)
247	0,0622	2,58	0,0491	0,614
248	0,0328 (0,000561, n=2)	5,08 (0,118, n=2)	0,0428 (0,00493, n=2)	0,800 (0,00908, n=2)
249	0,0437 (0,00337, n=2)	3,84 (0,449, n=2)	0,0446 (0,0131, n=2)	0,778 (0,129, n=2)
250	0,0376	4,27	0,0306	0,985
251	0,0292	5,12	0,081	1,37
252	0,093	1,61	0,0483	1,44
253	0,219	0,684	0,109	0,638
254	0,215	0,695	0,0553	1,26

255	0,102	1,47	0,0407	1,71
256	0,643	0,233	0,0506	1,38
257	0,474	0,316	0,0779	0,895
258	2,43	0,0616	0,174	0,401
259	0,257	0,582	0,145	0,482
260	0,617	0,242	0,408	0,171
261	0,16	0,936	0,0948	0,75
262	0,13	1,15	0,0943	0,754
263	0,317	0,473	0,0785	0,906
264	0,0196 (0,00197, n=2)	8,40 (1,51, n=2)	0,0229 (0,00180, n=2)	3,19 (0,327, n=2)
265	0,0229 (0,00918, n=2)	7,56 (2,21, n=2)	0,0223 (0,00115, n=2)	3,27 (0,0894, n=2)
266	0,0442 (0,0109, n=6)	2,82 (0,430, n=6)	0,0883 (0,0104, n=6)	0,627 (0,103, n=6)
267	0,108 (0,0203, n=5)	1,50 (0,0726, n=5)	0,0540 (0,0118, n=5)	0,974 (0,256, n=5)
268	0,239 (0,00366, n=3)	0,851 (0,0652, n=3)	0,0572 (0,0135, n=5)	0,935 (0,247, n=5)
269	0,257 (0,0546, n=3)	0,825 (0,187, n=3)	0,0595 (0,0158, n=3)	0,828 (0,202, n=3)
270	0,328 (0,0226, n=3)	0,627 (0,0795, n=3)	0,128 (0,0355, n=4)	0,400 (0,132, n=4)
271	0,334 (0,0609, n=3)	0,614 (0,0761, n=3)	0,0352 (0,00104, n=2)	1,35 (0,0587, n=2)
272	0,0464 (0,0119, n=6)	2,97 (0,286, n=6)	0,0435 (0,0117, n=4)	1,19 (0,355, n=4)
273	0,0790 (0,0165, n=5)	2,15 (0,333, n=5)	0,0352 (0,0230, n=3)	1,85 (0,845, n=3)
274	>30,0	<0,00741	14,5 (5,14, n=2)	0,00353 (0,000807, n=2)

275	>30,0	<0,00741	14,0 (0,390, n=2)	0,00357 (0,000336, n=2)
276	0,0757	1,43	0,108 (0,0236, n=2)	0,491 (0,117, n=2)
277	0,0554	2,02	0,133	0,536
278	0,293	0,845	0,123 (0,0121, n=2)	0,517 (0,0592, n=2)
279	0,564	0,439	0,11	0,461
280	0,204	1,53	0,0767	0,663
281	0,166	1,87	0,16	0,318
282	0,323	0,962	0,247	0,23
283	0,301	1,03	0,155	0,329
284	0,113	2,74	0,0462	1,1
285	0,0884	3,52	0,072	0,706
286	0,184	1,69	0,0602	0,845
287	0,15	2,08	0,112	0,455
288	0,0732 (0,0140, n=7)	1,20 (0,268, n=7)	0,172 (0,0288, n=4)	0,393 (0,128, n=4)
289	0,0228 (0,00219, n=5)	4,13 (0,741, n=5)	0,0544 (0,00661, n=6)	1,33 (0,325, n=6)
290	0,0629 (0,0118, n=5)	1,09 (0,176, n=5)	0,179 (0,0336, n=6)	0,279 (0,0844, n=6)
291	0,118 (0,0226, n=4)	0,746 (0,0858, n=4)	0,150 (0,0253, n=5)	0,188 (0,0294, n=5)
292	0,0682 (0,0192, n=2)	1,10 (0,0631, n=2)	0,183 (0,0328, n=2)	0,143 (0,0191, n=2)
293	0,0562 (0,00736, n=2)	1,36 (0,278, n=2)	0,132 (0,000967, n=2)	0,197 (0,00743, n=2)
294	0,183	0,75	0,185	0,249
295	0,281	0,481	0,116	0,398
296	0,198	0,564	0,0867	0,82
297	0,0451 (0,00597, n=4)	3,00 (0,569, n=4)	0,111 (0,0151, n=5)	0,445 (0,0482, n=5)

298	0,0430 (0,00578, n=6)	2,87 (0,349, n=6)	0,0957 (0,0139, n=7)	0,507 (0,0734, n=7)
299	0,932 (0,507, n=2)	0,146 (0,0780, n=2)	2,54 (0,629, n=4)	0,0244 (0,00551, n=4)
300	0,0234 (0,00482, n=7)	5,38 (1,40, n=7)	0,0867 (0,0105, n=9)	0,636 (0,0568, n=9)
301	0,0346 (0,00764, n=12)	4,11 (0,921, n=11)	0,0441 (0,00684, n=7)	1,61 (0,433, n=7)
302	0,0308 (0,00225, n=8)	3,78 (0,554, n=7)	0,0275 (0,00247, n=6)	1,96 (0,175, n=6)
303	0,0254 (0,00381, n=9)	4,20 (1,10, n=9)	0,104 (0,0157, n=6)	0,602 (0,0702, n=6)
304	0,0296 (0,00440, n=7)	2,68 (0,425, n=7)	0,191 (0,0386, n=5)	0,481 (0,151, n=5)
305	0,0225 (0,00306, n=7)	4,28 (0,953, n=7)	0,107 (0,0149, n=6)	0,685 (0,0980, n=6)
306	0,0191 (0,00502, n=4)	3,97 (0,582, n=4)	0,0711 (0,0202, n=4)	0,912 (0,339, n=4)
307	0,0285 (0,00345, n=5)	2,48 (0,481, n=5)	0,0437 (0,00943, n=4)	1,29 (0,238, n=4)
308	0,0262 (0,00432, n=8)	4,06 (1,01, n=8)	0,0392 (0,00818, n=4)	1,45 (0,307, n=4)
309	0,0389 (0,00473, n=4)	1,64 (0,313, n=4)	0,0330 (0,00555, n=3)	1,27 (0,312, n=3)
310	0,0176 (0,00109, n=4)	5,56 (1,23, n=4)	0,0283 (0,00985, n=3)	1,43 (0,262, n=3)
311	0,0334 (0,00431, n=4)	3,50 (0,928, n=4)	0,0393 (0,0132, n=3)	1,04 (0,220, n=3)
312	0,0207 (0,00251, n=5)	4,76 (1,32, n=5)	0,0262 (0,00799, n=3)	1,53 (0,342, n=3)

313	0,0233 (0,00223, n=2)	2,87 (0,830, n=2)	0,0388 (0,00647, n=3)	0,867 (0,197, n=3)
314	0,0290 (0,0123, n=2)	2,81 (0,669, n=2)	0,0290 (0,00867, n=3)	1,48 (0,476, n=3)
315	0,0408 (0,00771, n=4)	2,06 (0,452, n=4)	0,0651 (0,0141, n=4)	1,00 (0,245, n=4)
316	0,0240 (0,00478, n=7)	3,75 (0,723, n=7)	0,122 (0,00791, n=6)	0,644 (0,146, n=6)
317	0,0948 (0,0240, n=4)	1,01 (0,478, n=4)	0,172 (0,00643, n=3)	0,333 (0,104, n=3)
318	0,0547 (0,00365, n=4)	1,69 (0,536, n=4)	0,124 (0,0271, n=4)	0,482 (0,188, n=4)
319	0,0540 (0,0220, n=4)	2,77 (2,07, n=4)	0,113 (0,00689, n=3)	0,522 (0,171, n=3)
320	0,161	0,241	0,397	0,224
321	0,0752	0,517	0,204	0,437
322	0,146	0,266	0,711	0,125
323	0,0251 (0,00551, n=4)	3,24 (0,508, n=4)	0,0597 (0,00797, n=4)	1,32 (0,527, n=4)
324	0,0374 (0,00637, n=4)	2,13 (0,185, n=4)	0,0926 (0,0147, n=4)	0,798 (0,264, n=4)
325	0,0301 (0,00366, n=5)	2,65 (0,180, n=5)	0,0586 (0,0119, n=5)	1,16 (0,224, n=5)
326	0,0754	1,5	0,0369	1,4
327	0,0548 (0,0274, n=2/3)	1,47 (0,273, n=2/3)	0,27	0,191
328	0,0965	0,94	0,117	0,575
329	0,132	0,687	0,125	0,535
330	0,0919	0,562	0,199	0,255
331	0,0547 (0,0162, n=2)	1,40 (0,145, n=2)	0,0929 (0,0237, n=2)	0,808 (0,277, n=2)

332	0,0745 (0,0143, n=3)	0,949 (0,0533, n=3)	0,184 (0,0348, n=3)	0,345 (0,0711, n=3)
333	0,0492	2,31	0,131	0,487
334	0,0718	0,844	0,303	0,151
335	0,0477	1,27	0,122	0,374
336	0,0312	1,95	0,0874	0,523
337	0,0515	1,18	0,173	0,265
338	0,0472	1,29	0,174	0,262
339	0,0219 (0,00722, n=3)	3,18 (0,768, n=3)	0,0986 (0,0180, n=4)	0,574 (0,231, n=4)
340	0,0823 (0,0288, n=3)	0,852 (0,312, n=3)	0,252 (0,00594, n=4)	0,183 (0,0554, n=4)
341	0,238	0,213	0,373	0,0674
342	0,159	0,32	0,127	0,198
343	0,0422	1,84	0,124	0,662
344	0,0433	1,79	0,044	1,86
345	0,0649	2,16	0,035	0,937
346	0,144 (0,0284, n=2)	0,604 (0,00648, n=2)	0,128 (0,0378, n=3)	0,210 (0,0493, n=3)
347	0,0827	0,872	0,102 (0,0247, n=2)	0,245 (0,0142, n=2)
348	0,193	0,373	0,113 (0,00703, n=2)	0,224 (0,0269, n=2)
349	0,117 (0,00129, n=2)	0,756 (0,131, n=2)	0,121 (0,0287, n=3)	0,214 (0,0378, n=3)
350	0,189	0,741	0,107	0,307
351	0,298	0,47	0,149	0,22
352	0,127 (0,0116, n=2)	0,815 (0,193, n=2)	0,142 (0,0267, n=3)	0,201 (0,0439, n=3)
353	0,497	0,145	1,09 (0,0881, n=2)	0,0231 (0,00235, n=2)
354	0,233 (0,0309, n=2)	0,441 (0,0871, n=2)	0,540 (0,126, n=3)	0,0517 (0,00657, n=3)

355	0,685 (0,318, n=2)	0,111 (0,0498, n=2)	0,896 (0,00185, n=2)	0,0285 (0,00509, n=2)
356	0,386	0,364	0,506	0,0647
357	0,384	0,366	0,181	0,181
358	0,183 (0,0347, n=2)	0,662 (0,0284, n=2)	0,117 (0,0257, n=2)	0,260 (0,0901, n=2)
359	0,172 (0,0235, n=2)	0,706 (0,00679, n=2)	0,131 (0,0201, n=2)	0,227 (0,0647, n=2)
360	0,197	0,53	0,145	0,171
361	0,401	0,261	0,955	0,0259
362	0,302 (n=1/2)	0,347 (n=1/2)	0,365 (0,0425, n=2)	0,0805 (0,0202, n=2)
363	0,145 (0,0185, n=2)	0,835 (0,0159, n=2)	0,208 (0,0485, n=2)	0,146 (0,0522, n=2)
364	0,351 (0,0809, n=2)	0,347 (0,0290, n=2)	1,00 (0,213, n=2)	0,0303 (0,0103, n=2)
365	0,0678	0,784	0,175	0,155
366	0,0889	0,598	0,366	0,074
367	0,0179	5,85	0,0641	0,386
368	0,0757	0,109	0,108	0,299
369	0,166	0,499	0,101	0,319
370	0,117	0,704	0,186	0,172
371	0,135	0,393	0,132	0,206
372	0,0781	0,68	0,365	0,0741
373	0,185	0,287	0,436	0,0621
374	0,0468	1,76	0,190	0,169
375	0,0471	1,13	0,152	0,178
376	0,0723	0,734	0,170	0,159
377	0,0544	0,976	0,136	0,199
378	0,067	0,793	0,191	0,142
379	0,079	0,672	0,238	0,114
380	0,142	0,374	0,236	0,115

[00139] Como demonstrado pelos dados da Tabela 3, os compostos dos exemplos estimulam a cAMP do GLP-1R e do GIPR humanos na presença de 0,1% caseína.

ESTUDOS IN VIVO

Farmacocinética em camundongos CD-1 machos

[00140] A farmacocinéticos de Exemplos selecionados é avaliada após uma única administração subcutânea de 200 nMol/kg a camundongos CD-1 machos. Amostras de sangue são coletadas durante 168 horas e as concentrações plasmáticas individuais resultantes são usadas para calcular parâmetros farmacocinéticos. As concentrações plasmáticas (K3 EDTA) são determinadas por meio de um método de LC/MS qualificada que mede a massa intacta dos Exemplos. Cada Exemplo e um análogo como padrão interno são extraídos de plasma 100% de camundongo usando precipitação baseada na imunoafinidade com anticorpos anti-GIP/GLP1. Os instrumentos são combinados para detecção por LC/MS. Os parâmetros farmacocinéticos médios estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos médios dos peptídeos depois de uma única administração subcutânea de 200 nMol/kg a camundongos CD-1 machos (N=2/amostragem não consecutiva no tempo).

Exemplo	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax/D (kg*nmol/L/nmol)	AUCINF_D_obs (hr*kg*nmol/L/nmol)	Cl/F (mL/hr/Kg)
Exemplo 1	17,54	12	4,84	135,61	7,37
Exemplo 2	7,55	6	5,4	77,23	12,95
Exemplo 3	15,04	6	4,42	158,49	6,31

Abreviações: T1/2 = meia-vida, Tmax = tempo para concentração máxima, Cmax = concentração plasmática máxima, AUCINF_D_obs = AUCinf dividida pela dose, CL/F = depuração/biodisponibilidade. Notas: Os dados representam a média, onde n=2/instante/grupo.

[00141] Os resultados deste estudo para os Exemplos testados são consistentes com um perfil farmacocinético estendido.

Farmacocinética em macacos cinomolgos machos.

[00142] A farmacocinética de Exemplos selecionados é avaliada após uma única administração subcutânea de 50 nMol/kg a macacos cinomolgos machos. Amostras de sangue são coletadas durante 336 horas e as concentrações plasmáticas individuais resultantes são usadas para calcular parâmetros farmacocinéticos. As concentrações plasmáticas (K3 EDTA) dos peptídeos são determinadas por meio de um método de LC/MS qualificado que mede a massa intacta do composto. Cada peptídeo e um análogo como padrão interno são extraídos de plasma 100% de macaco cinomolgo usando precipitação baseada na imunoafinidade com anticorpos anti-GIP/GLP1. Os instrumentos são combinados para detecção por LC/MS. Os parâmetros farmacocinéticos médios estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos médios dos peptídeos depois de uma única administração subcutânea de 50 nMol/kg a macacos cinomolgos machos.

Exemplo	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax/D (kg*nmol/L/nmol)	AUCINF_D_obs (hr*kg*nmol/L/nmol)	Cl/F (mL/hr/Kg)
Exemplo 1	125,0	18	6,5	1458	0,69
Exemplo 2	102,1	24	11,7	2059	0,49
Exemplo 3	180,6	30	11,38	3420	0,29

Abreviações: T1/2 = meia-vida, Tmax = tempo para concentração máxima, Cmax = concentração plasmática máxima, AUCINF_D_obs = AUCinf dividida pela dose, CL/F = depuração/biodisponibilidade. Notas: Os dados representam a média, onde n=2/grupo. Notas: Os dados representam a média, onde n=2/grupo. Como visto na **Tabela 5**, os resultados deste estudo para os peptídeos testados dos Exemplos são consistentes com um perfil farmacocinético estendido.

Farmacocinética em ratos Sprague Dawley machos subsequente à administração subcutânea ou intrajejunal

[00143] A farmacocinéticos de Exemplos selecionados é avaliada após uma única administração subcutânea (SC) de 50 nMol/kg (dissolvidos em PBS, pH 7,4) ou após uma única administração intrajejunal (IJ) 1 µmol/kg (misturado com 250 mM de decanoato de sódio ("C10") e 12 mg/mL de inibidor de tripsina de soja (SBTI)) a ratos Sprague Dawley machos. Amostras de sangue são coletadas durante 168 horas após a administração SC e durante 72 horas após a administração IJ. Os parâmetros farmacocinéticos são calculados usando as concentrações plasmáticas individuais. Um método de LC/MS qualificada que mede a massa intacta do Exemplo é usado para determinar as concentrações plasmáticas (K3 EDTA). Cada Exemplo é testado com um peptídeo análogo como padrão interno. Precipitação baseada na imunoafinidade com anticorpos anti-GIP/GLP1 é usada para extrair cada peptídeo e análogo de teste. Os parâmetros farmacocinéticos médios dos Exemplos estão mostrados na **Tabela 6** e na **Tabela 7**.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos médios (+/- SD) dos peptídeos após uma única administração subcutânea de 50 nMol/kg a ratos Sprague Dawley machos.

Exemplo	T1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax/D (kg*nmol/L/nmol)	AUCINF_D_obs (hr*kg*nmol/L/nmol)	Cl/F (mL/hr/Kg)
Exemplo 1	44,7 (6,2)	21,3 (4,6)	3,34 (0,22)	294,2 (30,0)	3,42 (0,33)
Exemplo 2	20,3 (0,9)	14,7 (2,3)	5,19 (0,20)	231,7 (9,6)	4,32 (0,17)
Exemplo 3	32,1 (1,9)	21,3 (4,6)	4,71 (0,50)	371,8 (21,8)	2,70 (0,16)

Abreviações: T1/2 = meia-vida, Tmax = tempo para concentração máxima, Cmax = concentração plasmática máxima, AUCINF_D_obs = AUCinf dividida pela dose, CL/F = depuração/biodisponibilidade. Notas: Os dados representam a média, onde n=3/grupo (Tabela 6).

Como visto na tabela 6, os resultados deste estudo usando os peptídeos destes Exemplos são consistentes com um perfil farmacocinético estendido.

Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos médios (+/- SD) dos peptídeos após uma única administração intrajejunal de 1 µmol/kg a ratos Sprague Dawley machos.

Exemplo	Tmax (hr)	Cmax/D (kg*nmol/L/nmol)	AUCINF_D_obs (hr*kg*nmol/L/nmol)
Exemplo 1	1,33 (0.82)	0,08 (0.05)	1,31 (0.85)
Exemplo 2	0,25 (0,13)	0,56 (0,40)	6,6 (4,4)
Exemplo 3	0,33 (0)	0,47 (0,16)	8,45 (3,1)

[00144] Os dados representam a média, onde n=3/grupo n=6/grupo (Tabela 7).

[00145] Como ilustrado pelos resultados da **Tabela 7**, estes Exemplos são consistentes com uma exposição subsequente à administração intrajejunal. A exposição intrajejunal neste ensaio suporta que os Exemplos podem ser adequados para formulação e administração oral.

Efeito In Vivo na Secreção de Insulina em Ratos Wistar Machos

[00146] Ratos Wistar machos com cânulas na artéria femoral e na veia femoral (Envigo, Indianapolis, IN) (280- 320 gramas) são alojados individualmente em gaiolas de policarbonato com tampas de filtro. Os ratos são mantidos em um ciclo de claro:escuro de 12:12 h light-dark cycle (luzes acesas às 6:00 h da manhã) a 21°C e recebem comida e água desionizada ad libitum. Os ratos são randomizados por peso corporal e medicados com 1,5 ml/kg s.c. em doses de 0,04, 0,1, 0,3, 1, 3, e 10 nmol/kg 16 horas antes da administração glicose e em seguida ficam em jejum. Os animais são pesados e anestesiados com pentobarbital sódico administrado i.p. (65 mg/kg, 30 mg/ml). Uma amostra de sangue no tempo 0 é coletada em todos de EDTA depois

que a glicose é administrada i.v. (0,5 mg/kg, 5 ml/kg). Amostras de sangue são coletadas para verificação dos níveis de glicose e insulina nos tempos 2, 4, 6, 10, 20 e 30 minutos após a administração intravenosa de glicose. Os níveis de glicose plasmática são determinados por um analisador de química clínica. A insulina plasmática é determinada por meio de um ensaio de eletroquimioluminescência (Meso Scale, Gaithersburg, MD). A AUC da glicose e da insulina são examinadas em relação ao veículo de controle com $n = 5$ animais por grupo. Os resultados estão apresentados (SEM)(N).

Tabela 8: O efeito dos compostos dos Exemplos na secreção de insulina durante um teste de tolerância à glicose intravenosa.

Exem- plo	Dose (nmol/kg, s.c.)						10
	0,0	0,04	0,1	0,3	1,0	3	
1	31,3 (2,8) (5)	32,2 (5,7) (5)	31,5 (4,5) (5)	24,7 (3,0) (5)	35,1 (4,0) (5)	43,5 (4,9) (5)	63,9 (6,5) (5)
2	18,9 (4,3) (5)	32,8 (3,9) (5)	49,1 (4,8) (5)	82,2 (21,1) (5)	110,9 (23,1) (5)	108,2 (20,2) (5)	77,3 (8,8) (5)
3	18,5 (1,0) (5)	26,0 (3,4) (5)	24,6 (3,9) (5)	44,9 (9,6) (5)	60,1 (4,0) (5)	95,5 (18,4) (5)	87,7 (7,9) (5)
4	33,7 (5,3, 5)	34,0 (3,4, 5)	42,0 (3,8, 5)	86,3 (4,5, 5)	90,2 (9,2, 5)	108,7 (9,8, 5)	114,6 (16,1, 5)
5	24,4 (3,0, 5)	28,2 (4,2, 5)	40,2 (6,0, 5)	41,1 (2,7, 5)	44,1 (4,5, 5)	54,3 (11,9, 5)	94,2 (10,1, 5)

Os dados apresentados na Tabela 8 demonstram um aumento dependente da dose na secreção de insulina.

Tabela 9: Secreção insulina de ivGTT mostrada pelos dados que se seguem:

Secreção de insulina (ivGTT)	
Exemplo	(ED50, nmol/kg) (SEM, n)
1	>10
2	0,1 (0,05, 5)
3	0,7 (0,3, 5)
4	0,2 (0,05, 5)
5	3<ED50<10

[00147] Os dados apresentados na Tabela 9 demonstram um aumento dependente da dose na secreção de insulina.

Estudos em camundongos C57/B16 com obesidade induzida pela dieta

[00148] São usados camundongos C57/Bl6 machos com obesidade induzida pela dieta (DIO) (Taconic, Germantown, NY) pesando 41-50 g. Os animais são alojados individualmente em uma instalação de temperatura controlada (24°C) com um fotoperíodo claro/escuro de 12 horas (luzes apagadas às 10:00 h da noite e luzes acesas às 10:00 h da manhã), com acesso livre à comida e à água. Depois de 2 semanas de aclimatação à instalação, os camundongos são randomizados para grupos de tratamento (n=6/grupo) com base no peso corporal para que cada grupo tenha um peso corporal médio inicial similar.

[00149] Os camundongos são tratados ou com veículo (40 mM Tris-HCl em pH 8,0) ou com diversos peptídeos na faixa de doses de 0,03 nmol/kg a 10 nmol/kg. Os tratamentos são administrados por via subcutânea aos camundongos DIO alimentados ad libitum 30-90 minutos antes do início do ciclo escuro diário (QD) por 14 dias. Durante o curso de estudo, o peso corporal e a ingestão de comida são monitorados diariamente.

[00150] Todos os dados estão expressos como a média ± SEM de 5-6 ratos por grupo. As análises estatísticas são feitas por ANOVA

unilateral seguida pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett para comparar os grupos de tratamento com o grupo veículo ou entre sistema imunológico. As diferenças significativas estão identificadas em $p<0,05$.

$$\text{Percentagem de peso corporal} = \frac{\text{Peso corporal depois de 14 dias de tratamento}}{\text{Peso corporal antes do início do tratamento}} \times 100$$

[00151] O grupo de dose "0" representa os camundongos tratados com veículo durante cada estudo. Todos os dados estão expressos como média \pm SEM de 5-6 camundongos por grupo. As análises estatísticas são feitas por ANOVA unilateral seguida pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett para comparar os grupos de tratamento com a dose '0' (veículo). *As diferenças significativas estão identificadas em $p<0,05$. O peso corporal foi alterado depois do tratamento com os compostos dos Exemplos depois de 15 dias. " Δ veículo" refere-se à diferença de peso corporal no dia 15 entre o grupo de teste e o grupo veículo. "% alteração" refere-se à redução percentual no peso corporal entre os dias 1 e 15 nos grupos de teste. A redução percentual no peso corporal para os animais que receberam veículo é registrada, e é menor que cerca de 1% em cada estudo. Os dados de Δ veículo e da alteração % são estatisticamente significativamente diferentes ($p<0,05$) do controle para todos os Exemplos em todas as doses testadas.

Tabela 10. Efeito de coagonistas do receptor de GIP/GLP-1 na percentagem de peso corporal em camundongos com obesidade induzida pela dieta depois de 14 dias de tratamento.

Peptídeo	Dose (nmol/kg, s.c., QD)						
	0	0,03	0,1	0,3	1	3	10
Exemplo 1	99,2 $\pm 0,8$	96,2 $\pm 1,2$	95,6 $\pm 0,9$	86,7 $\pm 1,3^*$	86,3 $\pm 1,9^*$	74,0 $\pm 3,8^*$	64,7 $\pm 2,6^*$
Exemplo 2	100,5 $\pm 1,4$	101,5 $\pm 0,2$	95,0 $\pm 1,2$	86,5 $\pm 0,8^*$	76,4 $\pm 4,0^*$	76,4 $\pm 2,4^*$	68,1 $\pm 3,1^*$
Exemplo 3	98,0 $\pm 0,7$	99,1± 1,3	95,6 $\pm 1,3$	93,0 $\pm 1,1$	85,6 $\pm 0,8^*$	75,9 $\pm 4,3^*$	73,6 $\pm 1,7^*$

Exemplo 4	98,3±1,1	96,6±0,5	94,7±1,8	88,5±1,2*	76,9±1,4*	66,6±3,9*	64,5±2,2*
Exemplo 5	98,3±1,1	96,0±1,3	96,7±1,1	94,1±1,8	82,4±1,6*	83,8±1,6*	74,9±2,3*
Exemplo 104	99,2±0,8	94,0±0,6	94,1±0,8	89,0±0,9*	82,7±1,5*	70,8±4,2*	71,3±4,1*
Exemplo 123	99,2±0,8	94,7±0,9	90,5±1,6*	86,5±1,1*	81,3±2,0*	75,1±1,8*	68,6±1,9*

[00152] Como ilustrado pelos dados apresentados na Tabela 10 acima, os compostos dos Exemplos testados no ensaio reduziram de forma dose-dependente o peso corporal nos estudos descritos.

Ensaio de Estabilidade Proteolítica

[00153] O ensaio de estabilidade proteolítica é um meio útil para avaliação do potencial para distribuição oral de peptídeos. A estabilidade dos peptídeos é comparada em fluido do intestino delgado de rato 1% (rSIF). A quantidade de peptídeo intacto para uma amostra de peptídeo é medida nos instantes 0, 3, 15, e 30 minutos para avaliar a estabilidade proteolítica. A quantidade de peptídeo intacto para uma amostra de peptídeo é medida em fluido do intestino delgado de porco 90% (pSIF) nos instantes 0, 30, 45, e 60 minutos para avaliar a estabilidade proteolítica.

[00154] Preparação da amostra quando se usa fluido do intestino delgado de rato (rSIF):

[00155] Os peptídeos são preparados a 0,4 mg/mL em 50 mM de Tris pH8,0. Fluido do intestino delgado de rato é adicionado a uma razão de 1% (v/v). A mistura é incubada a 37°C a 150 rpm. Trinta µL de cada amostra são removidos e colocados em outro tubo antes de o rSIF ser adicionado e depois de 3, 15, e 60 minutos. Em cada instante, a reação foi resfriada bruscamente com TFA 1% em ACN 50% a 1:1. As amostras foram diluídas 100 vezes em tampão de diluição (1:1 de TFA 1% em ACN 50%: 50 mM de Tris pH8) e prontas para análise por espectrometria de massa (MS).

[00156] Preparação da amostra quando se usa fluido do intestino delgado de porco (pSIF):

[00157] Os peptídeos são diluídos até uma concentração de 0,4 mg/mL em fluido do intestino delgado de porco 90%. Depois da misturação, 20 µL são imediatamente removidos (tempo 0 para o instante de pré-incubação). A mistura é então incubada a 37°C a 150 rpm. Vinte µL de cada amostra são removidos e colocados em outro tubo depois de 30, 45, e 60 minutos. Em cada instante (0, 30, 45, 60), a reação é resfriada bruscamente com TFA 1% em ACN 50% a 1:1. A amostra é centrifugada a 20.000xg por 20 minutos a 4°C. O sobrenadante é diluído 100 vezes em tampão de diluição (1:1 de TFA 1% em ACN 50%: 50 mM Tris pH 8) e pronta para análise por espectrometria de massa (MS).

[00158] Condições de MS: A separação por cromatografia líquida é efetuada em um Waters Acquity UPLC com a fase móvel A (0,1% de ácido fórmico em água) e B (0,1% de ácido fórmico em acetonitrila e uma coluna ACQUITY UPLC Protein BEH C4 (300Å, 1,7 µm, 1 mm X 50 mm) a 40°C. O gradiente é 5% de B during 0-1,5, 5-90% de B durante 1,5-1,8, 90-95% de B durante 1,8-3,0, 95-95% de B durante 3,0-3,5, 95-5% de B durante 3,5-4,0, e 5-5% de B durante 4,0-5,0. A análise por MS é feita em um Waters Xevo G2-XS QTOF. Os dados são adquiridos em um MSe Continuum na faixa de 50-2000 m/z no modo positivo e sensibilidade. A análise dos dados é feita pelo software MassLynx.

Tabela 11. Percentagem de cada peptídeo não clivado em diferentes instantes usando rSIF.

	0 min	3 min	15 min	60 min
Exemplo 1	100	82,4	41,4	1,6
Exemplo 2	100	75,5	18,3	0,3
Exemplo 3	100	68,8	25,8	0,3
Exemplo 4	100	97,9	99,3	89,4
Exemplo 69	100	2,2	0,0	0,0

[00159] Os resultados dos peptídeos proteolíticos mostrados na Tabela 11 sugerem que o peptídeo do Exemplo 4 pode ser adequado para formulação e distribuição oral.

Tabela 12. Percentagem de cada peptídeo não clivado em diferentes instantes usando pSIF.

	0 min	30 min	45 min	60 min
Exemplo 4	100	73,4	56,4	60,0
Exemplo 5	100	76,9	56,8	60,7

[00160] Os resultados dos peptídeos proteolíticos mostrados na Tabela 12 sugerem que os peptídeos dos Exemplos 4 e 5 podem ser adequados para formulação e distribuição oral.

Estudos In Vivo

[00161] A finalidade deste estudo é determinar o potencial relativo para imunogenicidade clínica de um composto.

Métodos:

[00162] Células mononucleares de sangue periférico depletado de células T CD8+ são preparadas e marcadas com éster succinimidílico de diacetato de carboxifluoresceína (CFSE, Invitrogen) de uma coorte de 10 doadores saudáveis. As amostras são testadas em triplicata com 2,0 mL de meio de controle, hemocianina de lapa com perfuração ("KLH") (0,33µM), receptor tipo 4 anti-quimiocina ("CD4+") (0,33µM), e um composto of Exemplos 1, 2, e 3 (10 µM). As culturas são incubadas por 7 dias a 37°C com 5% CO₂. No dia 7, as amostras são analisadas por citometria de fluxo usando um amostrador de alto rendimento (HTS). Os dados são analisados pelo Software FlowJo® (FlowJo, LLC, TreeStar).

Resultados e Discussão

[00163] Todos os doadores produziram uma resposta de células T positiva contra KLH (100%). A análise da frequência e da magnitude da resposta de células T CD4+ T para os compostos dos exemplos está

mostrada na Tabela 13.

Tabela 13: Respostas de células T CD4+ para os compostos dos exemplos e controle positivo (KLH).

	% Resposta do Doador	Potência de resposta mediana em doadores positivos (CDI)
KLH	100% (n=11)	391 (n=10)
Exemplo 1 (GG-212)	9% (n=11)	0,7 (n=1)
Exemplo 2 (GG-353)	22% (n=9)	3,68 (n=2)
Exemplo 3 (GG-362)	0% (n=9)	NA (n=0)
Exemplo 4 (GG-427)	0% (n=9)	NA (n=0)
Exemplo 288 (GG-709)	10% (n=10)	5,42 (n=1)
Exemplo 289 (GG-731)	0% (n=10)	NA (n=0)
Exemplo 301 (GG-650)	0% (n=10)	NA (n=0)
Exemplo 303 (GG-679)	0% (n=10)	NA (n=0)
Exemplo 316 (GG-698)	0% (n=10)	NA (n=0)

Índice de Divisão Celular ("CDI"): proporção de células T CD4+ divididas para o número total de células T CD4+ T em amostras estimuladas versus amostras não estimuladas.

[00164] Estes dados mostram que a frequência de resposta positiva de células T CD+ (CDI>2,5) foi baixa para os compostos dos Exemplos 1, 2, 3, 4, 288, 289, 301, 303 e 316, e a magnitude da resposta nos poucos doadores positivos foi baixa (CDI<6), indicando um baixo risco de imunogenicidade pelo ensaio de células T CD4+.

Ensaio de Ligação do [35S]GTPyS da Membrana de Células HEK293 do GLP-1R

[00165] O receptor GLP-1 é um receptor acoplado à proteína G que aumenta o Gas ligado ao GTP mediante ativação do receptor induzida pelo ligante. A potência dos peptídeos para estimular a ativação de Gas induzida pelo GLP-1R é determinada usando-se preparações de membranas purificadas de células HEK293 expressando o GLP-1R humano. O ensaio é realizado de maneira semelhante àquela previamente descrita (Bueno *et al.*, J. Biol. Chem., (2016) 291, 10700 e

Willard *et al.*, Mol. Pharmacol. (2012) 82,1066). Os peptídeos de teste são solubilizados em DMSO e diluídos em tampão de reação contendo 5 µg de membrana em 20 mm de HEPES pH 7,4, 50 mm de NaCl, 5 mm de MgCl₂, 40 µg/ml de saponina, 0,1% de BSA, e 500 pm de GTP γ S marcado com ³⁵S por 30 minutos à temperatura ambiente. As reações são interrompidas pela adição do detergente Nonidet P-40 0,2% contendo anticorpo policlonal de coelho anti-Gas e 0,5 mg de contas de poliviniltolueno anti-coelho. As misturas são desenvolvidas por 30 minutos, centrifugadas a 80 × g por 10 minutos, e contadas por 1 minuto/poço com a ajuda de um instrumento MicroBeta TriLux. As curvas de concentração de peptídeo-resposta são ajustadas a um modelo logístico de quatro parâmetros para calcular a potência como EC₅₀. A normalização dos dados para % de estimulação é feita usando DMSO e GLP-1(7-36) como controles mínimo e máximo para o receptor (Campbell *et al*, Assay Guidance Manual 2017). A potência de uma amostra de peptídeo para estimular a ativação de Gas induzida pelo GIPR está apresentada na **Tabela 14**. Os resultados do ensaio identificam um peptídeo que é um agonista parcial no GLP-1R no que diz respeito à ativação de Gas induzida pelo GLP-1R.

Ensaio de Recrutamento de β-Arrestina de Células GLP-1R CHO

[00166] Receptores acoplados à proteína G ativados podem interagir com a família da β-arrestina de proteínas sinalizadoras. A potência dos peptídeos para recrutamento de arrestina induzido pelo GLP-1R é determinada com a ajuda da abordagem de complementação de fragmentos de enzimas PathHunter substancialmente da maneira descrita (von Degenfeld *et al.*, FASEB J., 2007 (14):3819-26 e Hamdouchi *et al.*, J. Med Chem., 2016 59(24):10891-10916). Células CHO-K1 expressando GLP-1R humano marcado com Pro-Link e β-arrestina-2 marcada com acceptor de enzima podem ser adquiridas na DiscoveRx e preparadas como células congeladas prontas para ensaio.

Os peptídeos de teste são solubilizados em DMSO e diluições consecutivas são feitas com o dispensador acústico Echo (LabCyte). O meio de ensaio é o tampão de ensaio de células PathHunter (DiscoveRx) contendo caseína hidrolisada 0,1% p/v (Sigma). 100 nl de peptídeo são dispensados em 10 µl de meio de ensaio em uma placa de 384 poços e então 10 µl de células no meio de ensaio são adicionados para dar 5000 células por poço. As placas são incubadas por 90 minutos em uma incubadora a 37°C/5% CO₂ e 10 µl do reagente de detecção PathHunter são adicionados (DiscoveRx) e as placas são incubadas à temperatura ambiente por 60 minutos. O sinal de luminescência é medido. As curvas de concentração de peptídeo-resposta são ajustadas a um modelo logístico de quatro parâmetros para calcular a potência como EC₅₀. A normalização dos dados para % de estimulação é feita usando DMSO e GLP-1(7-36) como controles mínimo e máximo (Campbell *et al*, Assay Guidance Manual 2017). A potência de uma amostra de peptídeo para estimular o recrutamento de β-arrestina induzido pelo GLP-1R está mostrada na **Tabela 14**. Os resultados do ensaio identificam um peptídeo que é um agonista parcial no GLP-1R no que diz respeito ao recrutamento de β-arrestina-2.

Tabela 14

Exemplo	hGLP1R GTPgS Rel EC ₅₀ nM (SEM, n)	hGLP1R GTPgS % Top (SEM, n)	hGLP1R B- Arrestina2 Rel EC ₅₀ uM (SEM, n)	hGLP1R B- Arrestina2 % Top (SEM, n)
	0,475 (0,0322, n=115)	99,2 (0,659, n=115)	0,00274 (0,000359, n=42)	104 (3,45, n=42)
1	0,235 (0,0201, n=5)	91,1 (1,77, n=5)	0,005	105
2	0,642 (0,0294, n=2)	95,9 (0,553, n=2)	0,00882 (0,00269, n=2)	96,1 (0,742, n=2)
3	0,421 (0,181, n=2)	95,4 (2,20, n=2)		

4	0,245 (0,0638, n=3)	86,9 (5,93, n=3)	0,00480 (0,000138, n=2)	92,4 (14,0, n=2)
5	0,196 (0,0375, n=3)	91,3 (6,90, n=3)		
266	0,865 (0,328, n=2)	63,4 (1,31, n=2)	0,016	17,1
267	0,867	62,3	0,00901	16,5
272	0,651 (0,0427, n=2)	66,5 (0,741, n=2)	>12,0	ND
298	1,03	57,3		
300	0,405	85,6	0,0054	38,4
301	0,435 (0,0848, n=3)	91,4 (3,63, n=3)	0,00267	93,7
302	0,268	98,6	0,00219	98,4
303	0,547 (0,0998, n=2)	74,3 (2,99, n=2)	0,0179	47,7
304	0,561	77,1		
305	0,389	76,3		
306	0,378	76,1		
315	0,601	44,2	0,0199	25,4
316	0,766 (0,0469, n=2)	56,7 (3,14, n=2)	0,00608	26,1
317	0,536	53,7		
318	0,415	58,4		
288	0,666 (0,104, n=3)	66,7 (4,09, n=3)	0,00674 (0,00278, n=3)	21,3 (1,94, n=3)
319	0,657	65,7		
323	0,79	81,9		
324	0,475	84,5		
289	0,404 (0,0247, n=3)	83,7 (3,81, n=3)	0,0124 (0,00151, n=3)	51,3 (6,05, n=3)
325	0,414	97,9		
326	0,663	61,6		
327	0,287	75,6	0,00379	41,6
328	0,481	66,3		
329	0,343	83,6	0,00473	63,4
330	1,05 (0,275, n=2)	47,8 (1,16, n=2)	>10,9	ND

331	0,375 (0,0274, n=4)	80,9 (2,54, n=4)	0,0128	44,3
332	0,453 (0,0479, n=4)	81,5 (4,65, n=4)	0,0171	45,6
333	0,442 (0,00535, n=2)	83,4 (0,439, n=2)	0,0548	58,2
334	0,432	70,2	>10,3	ND
335	0,285	89,3	0,00531	73
336	0,377	90,2	0,00778	82,5
290	0,466 (0,0664, n=9)	66,2 (3,12, n=9)	0,0238 (0,00530, n=4)	20,0 (1,15, n=4)
337	0,322	59,5	0,0174	34,1
338			0,0189	47
339	0,326 (0,0357, n=3)	74,1 (7,97, n=3)	0,0107 (0,00238, n=2)	44,0 (2,40, n=2)
340	0,450 (0,0182, n=5)	67,4 (5,12, n=5)	0,0107 (0,00711, n=4)	20,1 (2,31, n=4)
341	0,496	78,9	0,0188	21,9
342	0,414	77,2	0,035	20,7
343	0,522	74,9	0,0455	41,4
344	0,423	85,8	0,0343	46
345	0,684	62	0,00308 (0,000666, n=2)	74,7 (2,86, n=2)
346	0,737 (0,201, n=3)	56,6 (3,94, n=3)	0,00325 (0,00105, n=3)	19,3 (0,767, n=3)
347	0,759	46,9	0,00542 (0,00152, n=2)	24,6 (2,81, n=2)
348	0,66	47,7	0,00346 (n=1/2)	19,8
349	0,464 (0,0290, n=4)	64,5 (1,68, n=4)	0,0151 (0,00111, n=2)	18,4 (0,337, n=2)
350	0,589	64,1	0,0108	21,8
351	0,563	66,5	0,0196	23,5
352	0,552 (0,0267, n=2)	63,5 (1,51, n=2)	0,00421 (n=1/2)	17,4
353	1,96	63,1	0,559 (0,108, n=2)	23,0 (0,408, n=2)
291	0,466 (0,0476, n=6)	65,0 (2,15, n=6)	>10,0 (n=1/4)	ND

354	0,967	53,3	0,255 (n=1/2)	22,7
355	1,76	50,6	0,363	18,3
356			>10,5	ND
357			0,118	18,2
358	0,414 (0,00356, n=2)	72,3 (1,27, n=2)	0,00938 (0,00413, n=3)	21,4 (2,47, n=3)
359	0,496	69,7	0,0841	28,4
360			0,0395	25,8
361			0,269 (n=1/2)	20,2
362			>11,0	ND
363	0,943	69,6	0,135	22,1
364			>12,0	ND
292	0,429 (0,0190, n=4)	71,5 (3,33, n=4)	0,00774 (0,00199, n=4)	29,0 (3,96, n=4)
293	0,368 (0,0304, n=4)	70,6 (0,715, n=4)	0,00719 (0,00168, n=4)	29,5 (6,23, n=4)
365	0,464 (0,0178, n=3)	66,9 (1,35, n=3)	0,00703 (0,00233, n=4)	20,8 (1,78, n=4)
366	0,409 (0,0308, n=3)	67,6 (3,55, n=3)	0,00557 (0,00363, n=2)	21,2 (0,163, n=2)
367	0,289	89,7	0,00666 (0,00118, n=2)	70,6 (8,61, n=2)
368	0,495	68,9	0,0479 (0,0205, n=2)	21,3 (4,03, n=2)
369	0,381	58,8	0,0414 (n=1/2)	19,9
370	0,428	63,7	0,00990 (0,00149, n=2)	23,0 (0,470, n=2)
371	0,27	62,5	0,0142 (0,00333, n=2)	21,7 (0,711, n=2)
372	0,379	69,1	0,00981 (0,00630, n=2)	32,9 (1,65, n=2)
373	0,336	65,6	0,00954 (0,00348, n=2)	22,9 (5,88, n=2)
374	0,345	67,1	0,0218	34,7
375	0,419	70,4	0,0114	24,2
376	0,326	72,6	0,0123	25,6
377	0,356	68,4	0,00532	16,7
378	0,359	68,6	>10,2	ND

379	0,239	71	0,0181	31,9
380	0,188	66,8	0,0137	35
381	0,273	73,6	0,0155	25,8
Comparador Tirzepatide	0,442 (se=0,0311, n=9)	62,9 (se=1,28, n=9)	>10,5 (n=1/5)	ND

Exemplo	hGLP1R B-Arrestina2 Rel EC50 uM (SEM, n)	hGLP1R B- Arrestina2 % Top (SEM, n)
	0,00274 (0,000359, n=42)	104 (3,45, n=42)
1	0,005	105
2	0,00882 (0,00269, n=2)	96,1 (0,742, n=2)
3		
4	0,00480 (0,000138, n=2)	92,4 (14,0, n=2)
266	0,016	17,1
267	0,00901	16,5
272	>12,0	ND
300	0,0054	38,4
301	0,00267	93,7
302	0,00219	98,4
303	0,0179	47,7
315	0,0199	25,4
316	0,00608	26,1
288	0,00674 (0,00278, n=3)	21,3 (1,94, n=3)
289	0,0124 (0,00151, n=3)	51,3 (6,05, n=3)
327	0,00379	41,6

329	0,00473	63,4
330	>10,9	ND
331	0,0128	44,3
332	0,0171	45,6
333	0,0548	58,2
334	>10,3	ND
335	0,00531	73
336	0,00778	82,5
290	0,0238 (0,00530, n=4)	20,0 (1,15, n=4)
337	0,0174	34,1
338	0,0189	47
339	0,0107 (0,00238, n=2)	44,0 (2,40, n=2)
340	0,0107 (0,00711, n=4)	20,1 (2,31, n=4)
341	0,0188	21,9
342	0,035	20,7
343	0,0455	41,4
344	0,0343	46
345	0,00308 (0,000666, n=2)	74,7 (2,86, n=2)
346	0,00325 (0,00105, n=3)	19,3 (0,767, n=3)
347	0,00542 (0,00152, n=2)	24,6 (2,81, n=2)
348	0,00346 (n=1/2)	19,8
349	0,0151 (0,00111, n=2)	18,4 (0,337, n=2)
350	0,0108	21,8
351	0,0196	23,5

352	0,00421 (n=1/2)	17,4
353	0,559 (0,108, n=2)	23,0 (0,408, n=2)
291	>10,0 (n=1/4)	ND
354	0,255 (n=1/2)	22,7
355	0,363	18,3
356	>10,5	ND
357	0,118	18,2
358	0,00938 (0,00413, n=3)	21,4 (2,47, n=3)
359	0,0841	28,4
360	0,0395	25,8
361	0,269 (n=1/2)	20,2
362	>11,0	ND
363	0,135	22,1
364	>12,0	ND
292	0,00774 (0,00199, n=4)	29,0 (3,96, n=4)
293	0,00719 (0,00168, n=4)	29,5 (6,23, n=4)
365	0,00703 (0,00233, n=4)	20,8 (1,78, n=4)
366	0,00557 (0,00363, n=2)	21,2 (0,163, n=2)
367	0,00666 (0,00118, n=2)	70,6 (8,61, n=2)
368	0,0479 (0,0205, n=2)	21,3 (4,03, n=2)

369	0,0414 (n=1/2)	19,9
370	0,00990 (0,00149, n=2)	23,0 (0,470, n=2)
371	0,0142 (0,00333, n=2)	21,7 (0,711, n=2)
372	0,00981 (0,00630, n=2)	32,9 (1,65, n=2)
373	0,00954 (0,00348, n=2)	22,9 (5,88, n=2)
374	0,0218	34,7
375	0,0114	24,2
376	0,0123	25,6
377	0,00532	16,7
378	>10,2	ND
379	0,0181	31,9
380	0,0137	35
381	0,0155	25,8

Composição para administração oral

[00167] Um peptídeo é dissolvido em tampão Tris (pH 8,0, 50 mM). Um potencializador da permeação ("PE") é preparado da seguinte maneira: C10 é dissolvido em tampão Tris (pH 8,0, 50 mM), LC, DPC, C12-maltosídeo e Ramnolipídio são um dissolvido em solução salina tamponada com fosfato ("PBS") (1X, pH 7,2). Uma solução de peptídeo, um PE, e um inibidor de protease são misturados para atingir uma concentração final de peptídeo de 300 uM, PE a 100 mM (5% p/v para Ramnolipídio) e 1% (v/v) para o inibidor de protease.

[00168] Um peptídeo é incubado a 37°C em 1% (v/v) de fluido do intestino delgado de rato ou 50% (v/v) de fluido do intestino delgado de porco com e sem um inibidor de peptidase. Amostras são tiradas em diferentes instantes, seguido por resfriamento bruto com 1% de TFA em

50% de ACN/água para interromper a atividade enzimática. O peptídeo intacto em diferentes instantes é analisado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) equipada com um detector de ultravioleta (UV) ou LC-MS/MS e normalizado para a quantidade de peptídeo antes ser misturado com a solução de enzima. Um estudo usando um peptídeo do Exemplo 2 e um peptídeo do Exemplo 4 está apresentado na **Tabela 15**.

Tabela 15.

Inibidor de protease recombinante (concentração)	Fluido do intestino delgado	% peptídeo intacto			
		0 min	15 min	30 min	60 min
rSBTI (5 mg/mL) + Peptídeo (Exemplo 4)	50% v/v pig	100,00	96,96	96,28	88,57
Peptídeo Exemplo 4 (sem PI; controle)	50% v/v pig	100,00	72,52	41,44	18,98
rSBTI (5 mg/mL) + Peptídeo Exemplo 2	50% v/v pig	100,00	103,02	112,69	87,33
Peptídeo Exemplo 2 (sem PI; controle)	50% v/v pig	100,00	2,42	1,90	3,09
rSBTCI (0,5 mg/mL) + Peptídeo Exemplo 2	50% v/v pig	100,00	131,71	126,53	123,70

[00169] Os resultados da Tabela 15 suportam que uma composição de formulação oral para um peptídeo do Exemplo 4 pode ser preparada usando um PE e sem PI.

Composição de Formulação Oral

[00170] Exemplos de composições de formulação para um peptídeo desta invenção estão apresentados na Tabela 16. As composições de formulação para peptídeos desta invenção não estão de forma alguma limitadas aos exemplos apresentados.

Tabela 16

Formulação	Composição de formulação	Concentração
1	Peptídeo (Exemplo 1; ou Exemplo 4 ou Exemplo 3)	2,4 mg/mL
	C10	250 mM
	SBTI	75 mg/mL
2	Peptídeo (Exemplo 1)	2,4 mg/mL
	LC	500 mM
	Ácido cítrico	500 mM
3	Peptídeo (Exemplo 1)	2,4 mg/mL
	NaTDC	250 mM
	SBTI	75 mg/mL
4	Peptídeo (Exemplo 1, Exemplo 2, ou Exemplo 4)	2,4 mg/mL
	C10	250 mM
	SBTI	12 mg/mL
5	Peptídeo (Exemplo 1 ou Exemplo 2)	2,4 mg/mL
	C10	125 mM
	SBTI	12 mg/mL
6	Peptídeo (Exemplo 1)	2,4 mg/mL
	C10	125 mM
	SBTI	24 mg/mL
7	Peptídeo (Exemplo 4)	2,4 mg/mL
	C10	250 mM
	SFTI	12 mg/mL

[00171] O efeito da composição de formulação na exposição de um peptídeo é avaliado em ratos via administração intrajejunal (IJ) usando formulações líquidas. Para preparar formulações líquidas para administração IJ a um rato, um peptídeo, C10 ou NaTDC e SBTI são dissolvidos em 50 mM de tampão Tris pH 8,0 e misturados até atingir a concentração final desejada. Para uma formulação de LC/ácido cítrico, LC e ácido cítrico são dissolvidos em água e misturados com um

peptídeo dissolvido em tampão Tris. As composições de formulação apresentadas na Tabela 16 podem ser administradas como uma composição oral.

Cápsulas Entéricas

[00172] Uma composição de cápsula entérica pode ser desejada para certos peptídeos desta invenção e ela pode ser preparada por métodos apresentados, por exemplo, na Tabela 17. Composições entéricas podem ser preparadas por misturação dos ingredientes uns com os outros e introdução da mistura em cápsulas entéricas.

[00173] Uma composição entéricada Tabela 17 é preparada colocando-se metade da quantidade estipulada de decanoato de sódio em um almofariz. SBTI (para os Exemplos 382-385) ou SFTI (para os Exemplos 386 e 387), e um peptídeo (peptídeos dos Exemplos 1-4), como mostrado na Tabela 17. A outra metade do decanoato de sódio é acrescentada. A mistura é misturada delicadamente com um pilão e uma espátula. Se desejado, misturação adicional com um pilão fornece uma mistura homogênea. Uma cápsula pode ser preenchida manualmente pesando-se individualmente a quantidade necessária de mistura, introduzindo-se a mesma em cápsulas, e fixando-se de forma segura as tampas das cápsulas nos corpos das cápsulas.

[00174] A testagem da dissolução de uma única cápsula é efetuada por métodos conhecidos. Um peptídeo desta invenção pode ser formulado como uma composição oral entérica.

Peptídeo Componente	Exemplo Entérico 382	Exemplo Entérico 383	Exemplo Entérico 384	Exemplo Entérico 385	Exemplo Entérico 386	Exemplo Entérico 387
Exemplo 2	12,50				12,50	
Exemplo 4		12,50				12,50
Exemplo 1			12,50			
Exemplo 3				12,50		
Decanoato de sódio (C10)	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00
SBTI	62,50	62,50	62,50	62,50		
SFTI					62,50	62,50
Peso total do recheio da cápsula	325,00	325,00	325,00	325,00	325,00	325,00
Tamanho da cápsula	00	00	00	00	00	Tamanho 00

Tabela 17: Composição da cápsula entérica individual para formulação

Sequências de Aminoácidos

SEQ ID NO:1

GIP (Humana)

YAEGTFISDYSIAMDKIHQHQDFVNWLAAQKGKKNDWKHNITQ

SEQ ID NO:2

GLP-1 (7-36) (Humana)

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH2

SEQ ID NO:3

R1X1 X2 X3GT X6TSD X10 X11 X12 X13 X14D X16X17AX19 X20

X21 X22X23 X24 X25 X26 X27 X28 X29 X30X31

SEQ ID NO:4
PX32 X33 X34-R2

SEQ ID NO:5
PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2

SEQ ID NO:6
PX32 X33 X34 X35X36 X37 X38 X39 X40-R2

SEQ ID NO:7
K[(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X32
X33 X34-R2

SEQ ID NO:8
K[(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X32
X33 X34 X35X36 X37 X38 X39-R2

SEQ ID NO:9
K[(2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X32
X33 X34 X35X36 X37 X38 X39 X40-R2

SEQ ID NO:10

Exemplo 1

Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPS-NH₂

SEQ ID NO:11

Exemplo 2

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH₂

SEQ ID NO:12

Exemplo 3

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH₂

SEQ ID NO:13

Exemplo 4

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH₂

SEQ ID NO:14

Exemplo 5

Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH₂

SEQ ID NO:297

PSSG-R2

SEQ ID NO:298

PSSGAPPPS-R2

SEQ ID NO:299

PSSG

SEQ ID NO:300

PSSG-NH2

SEQ ID NO:301

PSSGAPPPS

SEQ ID NO:302

PSSGAPPPS-NH2

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

R1X1X2X3GTX6TSDX10X11X12X13X14DX16X17AX19X2
0X21X22X23X24X25X26X27

X28X29X30X31 (SEQ ID NO:3), em que:

R1 é uma modificação do grupo amino N-terminal em que a modificação é selecionada do grupo que consiste em Ac e ausente;

X1 é selecionado do grupo que consiste em Y, H, D-Tyr, F, desH, e desY;

X2 é selecionado do grupo que consiste em Aib, αMeP, A, P, e D-Ala;

ou X1 e X2 são combinados para formar desH-□[NHCO]-Aib;

X3 é selecionado do grupo que consiste em E, N, Aad, e cTA;

X6 é selecionado do grupo que consiste em F, αMeF, e αMeF(2F);

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)qCO2H;

X11 é selecionado do grupo que consiste em S, αMeS, e D-Ser;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, S, D-Ile, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)qCO2H;

X13 é selecionado do grupo que consiste em Nle, Aib, L, αMeL, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH2)qCO2H;

X14 é selecionado do grupo que consiste em L e K, em que K é conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido K via um ligante;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab,

Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, I, e um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido aminoácido via um ligante;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, R, K, α MeK, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X22 é selecionado do grupo que consiste em F e α MeF;

X23 é selecionado do grupo que consiste em I, L, A, G, F, H, E, V, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X25 é selecionado do grupo que consiste em Y e α MeY;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L, α MeL, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L, I, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, D-Glu, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X30 é selecionado do grupo que consiste em C, G, G-R2 e

K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H;

X31 está ausente ou é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), PX32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:6), K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34-R2 (SEQ ID NO:7), K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:8), e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H] X32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:9); em que:

X32 é S ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X33 é S ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X34 é selecionado do grupo que consiste em G, C, e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X35 é A ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X36 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X37 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X38 é P ou K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X39 é selecionado do grupo que consiste em C, S, e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

X40 é selecionado do grupo que consiste em C e K[(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H];

q é selecionado do grupo que consiste em 14, 15, 16, 17, 18, 19, e 20; e

R2 é uma modificação do grupo C-terminal, em que a modificação é NH2 ou ausente;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que se X30 é G-R2, então X31 está ausente;

em que não mais de um dentre X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 pode ser um substituinte que contém um ácido graxo; e

em que não mais de um dentre X30, X34, X39, e X40 pode ser C; e

em que se um dentre X30, X34, X39, e X40 é C, então num dentre X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, e X40 é um um substituinte que contém um ácido graxo.

2. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X1 e X2 não são combinados para formar desH-□[NHCO]-Aib.

3. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que X17 é um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo.

4. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, e Y;

X11 é S;

X12 é I;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, e Dap;

X17 é K conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é conjugado a K via um ligante;

X19 é Q;

X20 é Aib;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, e E;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, e E;

X26 é L;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L e I; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E e A.

5. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

X30 é G e X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), em que X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P e X39 é S (SEQ ID NO:298).

6. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X17 é K.

7. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o ligante compreende um a dois aminoácidos.

8. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que

o ligante compreende de uma a duas porções (2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetila).

9. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o ligante compreende um a dois aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Glu e γ -Glu.

10. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o ligante tem a seguinte fórmula:

$\{(2-[2-(2\text{-Amino\text{-}etóxi})\text{-etóxi}]\text{-acetil})a\text{-(}\gamma\text{-Glu)b}$, em que a é 1 ou 2; e b é 1 ou 2.

11. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X17 é $K(2-[2-(2\text{-Amino\text{-}etóxi})\text{-etóxi}]\text{-acetil})a\text{-(}\gamma\text{-Glu)b-CO-(CH}_2q\text{-CO}_2H$, em que: a é 1 ou 2; b é 1 ou 2; e q é selecionado do grupo que consiste em 14 a 20.

12. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a é 1.

13. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a é 2.

14. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que b é 1.

15. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que b é 2.

16. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de

que q é 18.

17. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que q é 16.

18. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X17 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H.

19. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que X27 é I.

20. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que X27 é L.

21. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que:

R1 está ausente;

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X6 é α MeF(2F);

X10 é selecionado do grupo que consiste em Y, 4-Pal, e V;

X11 é S;

X12 é I;

X13 é selecionado do grupo que consiste em L, Aib, e α MeL;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em E, K, e Orn;

X17 é K;

X19 é Q;

X20 é Aib

X21 é selecionado do grupo que consiste em E, A, e T;
X22 é F;
X23 é I;
X24 é D-Glu;
X26 é L;
X27 é I;
X28 é E;
X29 é G;
X30 é G; e
X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5),
em que X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P e X39 é S (SEQ ID NO:298).

22. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que X25 é Y.

23. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que X13 é αMeL.

24. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que X16 é Orn.

25. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que X16 é E.

26. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que X10 é Y.

27. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que X10 é V.

28. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que X10 é 4Pal.

29. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que X13 é αMeL; a é 2; b é 1; q é 16; e X25 é Y.

30. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que X13 é αMeL; a é 2; b é 1; q é 18; e X25 é Y.

31. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que X13 é αMeL; a é 2; b é 1; q é 14; e X25 é Y.

32. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X10 é Y; e X16 é Orn.

33. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X10 é Y; e X16 é E.

34. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X10 é 4Pal; e X16 é Orn.

35. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X10 é V; e X16 é Orn.

36. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, e SEQ ID NO:14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:13, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo.

38. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

39. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1

caracterizado pelo fato de que:

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, E, cTA, e D-Tyr;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, D-Ile, e S;

X13 é selecionado do grupo que consiste em Nle, Aib, L, e αMeL;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, e R;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, e I;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q e A;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, R, K, e αMeK;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, e I;

X23 é selecionado do grupo que consiste em I, L, A, G, F, H, E, e V;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, e P;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L e αMeL;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L e I;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, e D-Glu; e

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, e A.

40. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, e Y;

X11 é S;

X12 é I;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, e Dap;

X19 é Q;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib e K;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, e E;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D-Glu, e E;

X26 é L; e

X28 é selecionado do grupo que consiste em E e A.

41. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que um dentre X30, X34, e X39 é C.

42. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que é modificado pela tecnologia de extensão do tempo.

43. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de

que q é 18.

44. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que q é 16.

45. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que X27 é L.

46. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2.

47. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que X31 está ausente.

48. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que R2 é NH2.

49. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1

caracterizado pelo fato de que:

X14 é L;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K, Q, e I;

X30 é selecionado do grupo que consiste em G-R2 e G; e

q é selecionado do grupo que consiste em 16, 18, e 20;

em que se X30 é G, então X31 é selecionado do grupo que consiste em:

PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), em que:

X32 é S, X33 é S, X34 é G e R2 está ausente (SEQ ID NO:299) ou

X32 é S, X33 é S, X34 é G e R2 é NH2 (SEQ ID NO:300);

e

PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), em que:

X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P, X39 é S e R2 está ausente (SEQ ID NO:301) ou

X32 é S, X33 é S, X34 é G, X35 é A, X36 é P, X37 é P, X38 é P, X39 é S e R2 é NH₂ (SEQ ID NO:302); e

Em que um dentre X10, X12, X13, X14, X16, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, e X29 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-γGlu-CO-(CH₂)qCO₂H.

50. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que:

X1 é Y;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é selecionado do grupo que consiste em A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, cTA, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X11 é S;

X12 é selecionado do grupo que consiste em I, D-Ile, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X14 é selecionado do grupo que consiste em L e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X17 é selecionado do grupo que consiste em K e I;

X19 é selecionado do grupo que consiste em Q e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, Aad, D, Aib, T, A, E, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em S, Aad, D--Glu, E, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X26 é selecionado do grupo que consiste em L, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X27 é selecionado do grupo que consiste em L e I;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, e K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)qCO₂H;

X30 é G; e

X31 é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4), PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5),

X32 é S;

X33 é S;

X34 é G;

X35 é A;

X36 é P;

X37 é P;

X38 é P; e

X39 é S.

51. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que X20 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H.

52. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de

que PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 é selecionado do grupo que consiste em PSSGAPPPS (SEQ ID NO:301) e PSSGAPPPS-NH2 (SEQ ID NO:302).

53. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que q é 18.

54. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que q é 16.

55. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que:

X1 é selecionado do grupo que consiste em Y, F, D-Tyr, e desY,

X6 é F; e

X13 é selecionado do grupo que consiste em Aib, L, e αMeL.

56. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que

R1 está ausente;

X2 é Aib;

X3 é E;

X10 é Y;

X11 é S;

X12 é I;

X14 é L;

X16 é selecionado do grupo que consiste em K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, e R

X17 é um aminoácido conjugado a um C16-C22 ácido graxo em que o referido ácido graxo é opcionalmente conjugado ao referido

aminoácido via um ligante;

X19 é Q;

X20 é selecionado do grupo que consiste em Aib, Q, H, e K;

X21 é selecionado do grupo que consiste em H, D, T, A, e E;

X22 é F;

X23 é I;

X24 é selecionado do grupo que consiste em D-Glu e E;

X26 é L;

X27 é I;

X28 é selecionado do grupo que consiste em E, A, S, e D-Glu;

X29 é selecionado do grupo que consiste em Aib, G, e A;

X30 é selecionado do grupo que consiste em C, G, e G-R2;

X31 está ausente ou é selecionado do grupo que consiste em PX32X33X34-R2 (SEQ ID NO:4),

PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5), e

PX32X33X34X35X36X37X38X39X40-R2 (SEQ ID NO:6); em que:

X32 é S;

X33 é S;

X34 é selecionado do grupo que consiste em G e C;

X35 é A;

X36 é P;

X37 é P;

X38 é P;

X39 é selecionado do grupo que consiste em C e S; e

X40 é C.

57. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que X17 é K(2-[2-(2-amino-etóxi)-etóxi]-acetil)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)q-CO₂H.

58. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 é selecionado do grupo que consiste em PSSGAPPPS (SEQ ID NO:301) e PSSGAPPPS-NH2 (SEQ ID NO:302).

59. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que

X28 é A;

X29 G;

X30 é G;

X31 é PX32X33X34X35X36X37X38X39-R2 (SEQ ID NO:5)

X34 é G; e

X39 é S.

60. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que

X1 é selecionado do grupo que consiste em Y e D-Tyr; e X13 é αMeL.

61. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que q é 16.

62. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que q é 18.

63. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:308, e SEQ ID NO:392.

64. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:305.

65. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:307.

66. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:308.

67. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que é a SEQ ID NO:392.

68. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que é um agonista parcial no GLP-1R.

69. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que o composto estimula a ativação induzida por GLP-1R de Gαs no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTPγS) da membrana de células HEK293 de GIPR e GLP-1R.

70. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 69, caracterizado pelo fato de que o composto é um agonista parcial no GLP-1R no ensaio de recrutamento de β-arrestina-2.

71. Método para o tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em diabetes melito tipo 2, obesidade, NAFLD, esteato-hepatite não alcoólica, dislipidemia, e síndrome metabólica, caracterizado pelo fato de que comprehende administrar a um paciente com necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como

definido na reivindicação 1.

72. Método para o tratamento de obesidade, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente com necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1.

73. Método para proporcionar perda de peso terapêutica, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade eficaz de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1.

74. Método para o tratamento de diabetes melito tipo 2, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade da mesma, uma quantidade eficaz do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1.

75. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1 e pelo menos um veículo, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

76. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 75, caracterizada pelo fato de que é administrada como uma injeção subcutânea.

77. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 75, caracterizada pelo fato de que é administrada por via oral.

78. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que compreende um potencializador da permeação e pelo menos um veículo, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

79. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 78, caracterizada pelo fato de que o potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em decanoato de sódio ("C10"), taurodesoxicolato de sódio ("NaTDC"), lauroil carnitina ("LC"), dodecil maltosídeo ("C12-maltosídeo"), dodecil fosfatidilcolina ("DPC"), taurodesoxicolato de sódio ("NaTDC"), e um ramnolipídio.

80. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 79, caracterizada pelo fato de que o potencializador da permeação é selecionado do grupo que consiste em C10 e LC.

81. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 80, caracterizada pelo fato de que o potencializador da permeação é C10.

82. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que compreender um potencializador da permeação e um inibidor de protease, e pelo menos um veículo, diluente, ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

83. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 82, caracterizada pelo fato de que o inibidor de protease é selecionado do grupo que consiste em inibidor de tripsina de soja ("SBTI"), inibidor de tripsina-quimiotripsina de soja ("SBTCI"), ecotina, inibidor de tripsina de girassol ("SFTI"), leupeptina, ácido cítrico, ácido etilenodiaminatetra-acético ("EDTA"), glicocolato de sódio e cloridrato de fluoreto de 4-(2-aminoetil) benzenossulfonila ("AEBSF").

84. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 83, caracterizada pelo fato de que o inibidor de protease é selecionado do grupo que consiste em SBTI, SBTCI, e SFTI.

85. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 84, caracterizada pelo fato de que o inibidor de protease é SBTI.

86. Composição farmacêutica de acordo com a

reivindicação 78, caracterizada pelo fato de que é uma formulação monolítica.

87. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 78, caracterizada pelo fato de que é uma formulação multiparticulada.

88. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 78, caracterizada pelo fato de que é uma cápsula ou um comprimido.

89. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 86, caracterizada pelo fato de que é uma cápsula ou comprimido entérico.

90. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso como medicamento.

91. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença selecionada do grupo que consiste no tratamento de diabetes melito tipo 2, obesidade, NAFLD, NASH, dislipidemia e síndrome metabólica.

92. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de diabetes melito tipo 2.

93. Uso de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é na produção de um medicamento para o tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em diabetes melito tipo 2, obesidade, NAFLD, NASH, dislipidemia e síndrome metabólica.

94. Uso de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é na produção de um medicamento para o tratamento

de diabetes melito tipo 2.

95. Método para o tratamento de diabetes, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto apresentando agonismo parcial de 75% ou menos no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R, e uma quantidade eficaz de um composto que é um agonista de GIP.

96. Método de acordo com a reivindicação 95, caracterizado pelo fato de que o diabetes é diabetes tipo 2.

97. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que um composto apresentando agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é coadministrado com um composto tendo atividade agonista de GIP.

98. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que um composto apresentando agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é coadministrado com um composto apresentando 35% ou menos no ensaio de recrutamento de β -arrestina de células GLP-CHO.

99. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que um composto apresentando agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é administrado como um agente ativo dentro de uma semana antes ou depois de um composto tendo atividade agonista de GIP.

100. Método de acordo com a reivindicação 96, caracterizado pelo fato de que um composto apresentando agonismo parcial no ensaio de ligação do guanosina 5'-(gama-tio) trifosfato-[35S] (GTP γ S) da membrana de células HEK293 de GLP-1R é administrado

como um agente ativo dentro de uma semana antes ou depois de um composto tendo agonismo de GIP e apresentando 35% ou menos no ensaio de recrutamento de β -arrestina de células GLP-CHO.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS COAGONISTAS DE GIP/GLP1**".

A presente invenção refere-se a compostos tendo atividade tanto nos receptores de polipeptídeos insulinotrópicos humanos glicose-dependentes (GIP) quanto nos receptores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). A presente invenção também se refere a compostos tendo duração de ação prolongada em cada um desses receptores. Além disso, a presente invenção refere-se a compostos que podem ser administrados por via oral. Os compostos podem ser úteis no tratamento de diabetes melito tipo 2 ("T2DM"). Ainda, os compostos podem ser úteis no tratamento de obesidade.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de sequência - P250771.TXT
- Data de Geração do Código: 24/12/2020
- Hora de Geração do Código: 08:39:45
- Código de Controle:
 - Campo 1: D5FA5867E72AFD63
 - Campo 2: C92DEEE629CCF4C3