

144

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "ANALOGOS DE
PEPTIDO-1 DEL TIPO GLUCAGON".-Clase C07K
14/00.-Expediente número 02-112.464.-**

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de 11 de Diciembre de 2002.

2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación en Fase Nacional, quedando con 43 reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio correspondiente a la solicitud de la referencia, que consta de 45 reivindicaciones, tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,

JOSE ANTONIO LLORÉDA

T.P. 10.784

Código 231

-36-

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A GLP-1 compound comprising the amino acid sequence of
formula 1 (SEQ ID NO:1)
His-Xaa₈-Glu-Gly-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-
Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-
Ile-Xaa₃₀-Trp-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-R
10 Formula 1 (SEQ ID NO: 1)
wherein:
Xaa₈ is: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, or Thr;
Xaa₁₁ is: Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys, or His;
Xaa₁₂ is: His, Trp, Phe, or Tyr;
15 Xaa₁₆ is: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Tyr,
Glu, or Ala;
Xaa₂₂ is: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys, or
Cysteic Acid;
Xaa₂₃ is: His, Asp, Lys, Glu, Gln, or Arg;
20 Xaa₂₄ is: Glu, Arg, Ala, or Lys;
Xaa₂₆ is: Trp, Tyr, Phe, Asp, Lys, Glu, or His;
Xaa₂₇ is: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, or Lys;
Xaa₃₀ is: Ala, Glu, Asp, Ser, or His;
Xaa₃₃ is: Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly, or Glu;
25 Xaa₃₄ is: Glu, Lys, or Asp;
Xaa₃₅ is: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly,
Pro, His, or Glu;
Xaa₃₆ is: Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu, or
His;
30 R is: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe,
His,
-NH₂, Gly, Gly-Pro, or Gly-Pro-NH₂, or is deleted.

-37-

provided that the GLP-1 compound does not have the sequence of GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)-NH₂ and provided that the GLP-1 compound is not Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, or Thr⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹¹-GLP-1(7-37)OH, Ala¹¹-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁸-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Ala²⁷-GLP-1(7-36)NH₂, Ala³³-GLP-1(7-37)OH, or Ala³³-GLP-1(7-36)NH₂.]

2. A GLP-1 compound comprising the amino acid sequence of formula II (SEQ ID NO:2):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Glu-Phe-Ile-Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Xaa₃₅-Arg-R

formula II (SEQ ID NO: 2)

wherein:

Xaa₈ is: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, or Thr;

Xaa₁₂ is: His, Trp, Phe, or Tyr;

Xaa₁₆ is: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu, or Ala;

Xaa₂₂ is: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys, or Cysteic Acid;

Xaa₂₃ is: His, Asp, Lys, Glu, or Gln;

Xaa₂₆ is: Asp, Lys, Glu, or His;

Xaa₃₀ is: Ala, Glu, Asp, Ser, or His;

Xaa₃₅ is: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His, or Glu;

R is: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro, or Gly-Pro-NH₂, or is deleted.

provided that the GLP-1 compound does not have the
sequence of GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)-NH₂ and
provided that the GLP-1 compound is not Gly⁸-GLP-1(7-
5 37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-
GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂,
Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-
37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-
GLP-1(7-36)NH₂, or Ala¹⁶-Glp-1(7-36)NH₂.

- 10 3. A GLP-1 compound comprising the amino acid sequence of
formula III (SEQ ID NO:3):

15 His-Xaa₉-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-
Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Lys-Xaa₂₇-Phe-Ile-
Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R
formula III (SEQ ID NO: 3)

wherein:

20 Xaa₉ is: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, or Thr;
Xaa₂₂ is: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys, or
Cysteic Acid;
Xaa₂₃ is: His, Asp, Lys, Glu, or Gln;
Xaa₂₇ is: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, or Lys
25 Xaa₃₀ is: Ala, Glu, Asp, Ser, or His;
R is: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe,
His, -NH₂, Gly, Gly-Pro, or Gly-Pro-NH₂, or is
deleted.

-39-

provided that the GLP-1 compound does not have the sequence of GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)-NH₂ and provided that the GLP-1 compound is not Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-Glp-1(7-37)OH, Ala¹⁶-Glp-1(7-36)NH₂, Glu²⁷-Glp-1(7-37)OH, or Glu²⁷-Glp-1(7-36)NH₂.

4. The GLP-1 compound of any one of Claims 1, 2 or 3 wherein no more than 6 amino acids in the GLP-1 compound differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)NH₂.
5. The GLP-1 compound of Claim 4 wherein no more than 5 amino acids in the GLP-1 compound differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)NH₂.
6. The GLP-1 compound of Claim 5 wherein no more than 4 amino acids in the GLP-1 compound differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)NH₂.
7. The GLP-1 compound of Claim 6 wherein no more than 3 amino acids in the GLP-1 compound differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)NH₂.
8. The GLP-1 compound of Claim 7 wherein no more than 2 amino acids in the GLP-1 compound differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH or GLP-1(7-36)NH₂.

-40-

50

9. The GLP-1 compound of any one of Claims 1 through 8 wherein Xaa₈ is glycine or valine.
- 5 10. The GLP-1 compound of any one of Claims 4 through 8 wherein Xaa₈ is glycine or valine and Xaa₃₀ is alanine, glutamic acid, aspartic acid, serine, or histidine.
- 10 11. The GLP-1 compound of Claim 10 wherein Xaa₃₀ is glutamic acid.
12. The GLP-1 compound of any one of Claims 4 through 8 wherein Xaa₈ is glycine or valine and Xaa₃₇ is histidine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, 15 aspartic acid, glutamic acid, serine, threonine, arginine, or lysine.
13. The GLP-1 compound of Claim 12 wherein Xaa₃₇ is histidine.
- 20 14. The GLP-1 compound of any one of Claims 4 through 8 wherein Xaa₈ is glycine or valine and Xaa₂₂ is aspartic acid, glutamic acid, glutamine, asparagine, lysine, arginine, cysteine, or cysteic acid.
- 25 15. The GLP-1 compound of Claim 14 wherein Xaa₂₂ is aspartic acid, glutamic acid, lysine, or arginine.
16. The GLP-1 compound of Claim 15 wherein Xaa₂₂ is 30 glutamic acid.
17. The GLP-1 compound of any one of Claims 4 through 7 wherein Xaa₈ is glycine or valine, Xaa₂₂ is glutamic acid or lysine, and Xaa₂₃ is glutamic acid or lysine.

-41-

18. The GLP-1 compound of any one of Claims 4 through 7 wherein Xaa₈ is glycine or valine, Xaa₂₂ is glutamic acid and Xaa₂₇ is alanine.
- 5 19. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) compound having an amino acid other than alanine at position 8 and an amino acid other than glycine at position 22.
- 10 20. The GLP-1 compound of Claim 19, wherein said GLP-1 compound comprises no more than 3 amino acids that differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, or a fragment thereof in addition to the amino acids at positions 8 and 22.
- 15 21. The GLP-1 compound of Claim 20, wherein said GLP-1 compound comprises no more than 2 amino acids that differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, or a fragment thereof in addition to the amino acids at positions 8 and 22.
- 20 22. The GLP-1 compound of Claim 21, wherein said GLP-1 compound comprises no more than 1 amino acid that differs from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, or a fragment thereof in addition to the amino acids at positions 8 and 22.
- 25 23. The GLP-1 compound of any one of Claims 20 through 22, wherein the amino acids that differ from the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, or a fragment thereof are a conservative substitution of the corresponding amino acid in GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, or a fragment thereof.
- 30

-42-

24. The GLP-1 compound of any one of Claims 19 through 23 wherein the side chain of the amino acid at position 22 comprises at least two carbon atoms and a polar or charged functional group.

5

25. The GLP-1 compound of any one of Claims 19 through 23 wherein:

- 10 a) the amino acid at position 8 is glycine, valine, leucine, isoleucine, methionine, serine, threonine, cysteine, aspartic acid, glutamic acid, lysine, arginine, asparagine, glutamine, phenylalanine, tyrosine, histidine or tryptophan; and
- 15 b) the amino acid at position 22 is aspartic acid, glutamic acid, lysine, arginine, asparagine, glutamine or histidine.

20 26. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) compound of any one of Claims 19 through 23 wherein the amino acid at position 22 has a straight or branched chain alkyl side chain comprising two to six carbon atoms and substituted with a charged functional group.

25 27. The GLP-1 compound of Claim 26 wherein the amino acid at position 22 is aspartic acid, glutamic acid, lysine or arginine.

30 28. The GLP-1 compound of any one of Claims 19 through 23 wherein the amino acid at position 8 is glycine, valine, leucine, isoleucine, serine, threonine or methionine.

29. The GLP-1 compound of Claim 28 wherein the amino acid at position 8 is glycine or valine.

-43-

30. The GLP-1 compound of any one of Claims 19 through 23 having an amino acid with a side chain comprising a sulfonic acid group at position 22.

5

31. The GLP-1 compound of Claim 29 wherein the amino acid with a side chain is cysteic acid and wherein the amino acid at position 8 is not alanine.

10 32. A GLP-1 compound comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4:

Xaa₁-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

15

(SEQ ID NO: 4)

wherein:

20 Xaa₁ is L-histidine, D-histidine, desamino-histidine, 2-amino-histidine, β -hydroxy-histidine, homohistidine, α -fluoromethyl-histidine and α -methyl-histidine;

Xaa₈ is glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, serine or threonine;

25 Xaa₂₂ is aspartic acid, glutamic acid, glutamine, asparagine, lysine, arginine, cysteine, or cysteic acid; and

R is NH₂ or Gly(OH).

30 33. The GLP-1 compound of claim 32 wherein Xaa₈ is glycine, valine, leucine, isoleucine, serine or threonine.

34. The GLP-1 compound of Claim 33 wherein Xaa₂₂ is lysine, aspartic acid, glutamic acid or arginine.

-44-

35. The GLP-1 compound of Claim 34 wherein Xaa₁ is L-histidine, Xaa₂ is glycine or valine and R is Gly(OH).
36. The GLP-1 compound of Claim 34 wherein the GLP-1 compound is selected from the group consisting of: a) Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 5); b) Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 6); c) Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 7); and d) Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 8).
37. The GLP-1 compound of Claim 34 wherein the GLP-1 compound is selected from the group consisting of: a) Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 9); b) Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 10); c) Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 11); and d) Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID NO: 12).
38. The GLP-1 compound of any one of Claims 1-37 wherein said GLP-1 compound is complexed with a divalent metal cation.
39. The GLP-1 compound of Claim 38 wherein said GLP-1 compound is complexed with divalent zinc cation.
40. A method of stimulating the GLP-1 receptor in a subject in need of such stimulation, said method comprising the step of administering to the subject an effective amount of the GLP-1 compound of any one of Claims 1-39.
41. The method of Claim 40 wherein the subject is being treated for non-insulin dependent diabetes.

-45-

42. The method of Claim 41 wherein the subject is being treated prophylactically for non-insulin dependent diabetes.
- 5 43. The method of Claim 40 wherein the subject is being treated for obesity, stroke, myocardial infarction, catabolic changes after surgery, or irritable bowel syndrome.
- 10 44. The use of a GLP-1 compound as claimed in any one of Claims 1 through 39 for the preparation of a medicament for the treatment of non-insulin dependent diabetes.
- 15 45. The use of a GLP-1 compound as claimed in any one of Claims 1 through 39 for the preparation of a medicament for the treatment of obesity, stroke, myocardial infarction, catabolic changes after surgery, or irritable bowel syndrome.

20

Habiendo descrito como antecede la presente invención se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

5 REIVINDICACIONES

1. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula 1 (SEQ ID N°: 1)

His-Xaa₈-Glu-Gly-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-R

10 **Fórmula I (SEQ ID N°: 1)**

en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₁₁ es: Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys o His;

Xaa₁₂ es: His, Trp, Phe o Tyr;

15 **Xaa₁₆ es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Tyr, Glu, o Ala;**

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu, Gln o Arg;

Xaa₂₄ es: Glu, Arg, Ala o Lys;

20 **Xaa₂₆ es: Trp, Tyr, Phe, Asp, Lys, Glu o His;**

Xaa₂₇ es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

Xaa₃₃ es: Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly o Glu;

Xaa₃₄ es: Glu, Lys o Asp;

Xaa₃₅ es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

Xaa₃₆ es: Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu o His;

5 R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

con la condición de que el compuesto GLP-1 no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP1-(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, o Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹¹-GLP-1(7-37)OH, Ala¹¹-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁸-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Ala²⁷-GLP-1(7-36)NH₂, Ala³³-GLP-1(7-37)OH, Ala³³-GLP-1-(7-36)NH₂.

15

2. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula II (SEQ ID N°: 2):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Glu-Phe-Ile-Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Xaa₃₃-Arg-R

Fórmula II (SEQ ID N°: 2)

20 en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₁₂ es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa₁₆ es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala;

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;

Xaa₂₆ es: Asp, Lys, Glu o His;

Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

5 Xaa₃₅ es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

con la condición de que el compuesto GLP-1 no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH

o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH,

10 Gly⁸-GLP-1 (7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH o Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂.

15 3. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula III (SEQ ID N°: 3):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-
Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Lys-Xaa₂₇-Phe-Ile-
Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

Fórmula III (SEQ ID N°: 3)

en la que:

20 Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;

Xaa₂₇ es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂, o no aparece.

con la condición de que el compuesto no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-

1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-

- 5 GLP-1-(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP1-(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1-(7-36)NH₂, Glu²⁷-GLP-1(7-37)OH o Glu²⁷-GLP-1(7-36)NH₂.

10

4. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el que no más de 6 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el compuesto GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

- 15 5. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 4 en el que no más de 5 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

- 20 6. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 5 en el que no más de 4 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

- 25 7. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 6 en el que no más de 3 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el

GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

8. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 7 en el que no más de 2 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el
5 GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂
9. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina.
- 10 10. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₃₀ es alanina, ácido glutámico, ácido aspártico, serina o histidina.
11. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 10 en el que Xaa₃₀ es
15 ácido glutámico.
12. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₃₇ es histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, serina, treonina, arginina o lisina.
- 20
13. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 12 en el que Xaa₃₇ es histidina.
14. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en
25 el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina,

asparagina, lisina, arginina, cisteína o ácido cisteico.

15. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 14 en el que Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina o arginina.

5

16. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 15 en el que Xaa₂₂ es ácido glutámico.

17. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 en
10 el que Xaa₈ es glicina o valina, Xaa₂₂ es ácido glutámico o lisina, y Xaa₂₃ es ácido glutámico o lisina. }

18. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 en el que Xaa₈ es glicina o valina, Xaa₂₂ es ácido glutámico y Xaa₂₇ es alanina.

15

19. Un compuesto (GLP-1) péptido-1 similar al glucagón que presenta un aminoácido distinto a alanina en la posición 8 y un aminoácido distinto a glicina en la posición 22.

20 20. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 3 aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

25 21. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el

mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 2 aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

5 22. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 1 aminoácido que difiere del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

10 23. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en el que los aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, son una sustitución conservadora del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos.

15

24. El compuesto GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que la cadena lateral del aminoácido en la posición 22 comprende al menos dos átomos de carbono y un grupo funcional polar o cargado.

20 25. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que:

a) el aminoácido en la posición 8 es glicina, valina, leucina, isoleucina, metionina, serina, treonina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, asparagina, glutamina, fenilalanina, tirosina, histidina o triptófano, y

25 b) el aminoácido en la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina,

arginina, asparagina, glutamina o histidina.

26. El compuesto (GLP-1) péptido-1 del tipo glucagón de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que el aminoácido en la posición 22 presenta una
5 cadena lateral alquímica lineal o ramificada que comprende de dos a seis átomos de carbono y sustituida con un grupo funcional cargado.

27. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 26 en el que el aminoácido en la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina o arginina.

10

28. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que el aminoácido en la posición 8 es glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina.

15 29. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 28 en el que el aminoácido en la posición 8 es glicina o valina.

30. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 que presenta un aminoácido con una cadena lateral que comprende un grupo ácido
20 sulfónico en la posición 22.

31. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 29 en el que el aminoácido con una cadena lateral es ácido cisteico y en el que el aminoácido en la posición 8 no es alanina.

25

32. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 4:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

(SEQ ID N°: 4)

5 en la que:

Xaa₇ es L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, -hidroxi-histidina, homohistidina, -fluorometil-histidina o -metil-histidina;

Xaa₈ es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina;

10 Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, asparagina, lisina, arginina, cisteína o ácido cisteico; y

R es -HN₂ o Gly(OH).

33. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 32 en el que Xaa₈ es glicina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina.

15

34. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 33 en el que Xaa₂₂ es lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o arginina.

35. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que Xaa₃₇ es L-
20 histidina, Xaa₈ es glicina o valina y R es Gly(OH).

36. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que el compuesto GLP-1 se selecciona del grupo constituido por: a) Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 5); b) Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 6); c) Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 7); y d) Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 8).

37. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que el compuesto GLP-1 se selecciona del grupo constituido por: a) Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 9); b) Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 10); c) Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 11); y d) Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 12).

38. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 en el que el mencionado compuesto GLP-1 se compleja con un catión metálico divalente.

10 39. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 38 en el que el mencionado compuesto GLP-1 se compleja con un catión de zinc divalente.

40. Un procedimiento de estimulación del receptor de GLP-1 en un sujeto en necesidad de la mencionada estimulación, comprendiendo el mencionado procedimiento 15 la etapa de administración al sujeto de una cantidad efectiva del compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40 en el que se trata al sujeto contra la diabetes no dependiente de insulina.

20

42. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 41 en el que se trata al sujeto de forma profiláctica contra la diabetes no dependiente de insulina.

25 43. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40 en el que se trata al sujeto

contra la obesidad, apoplejía, infarto de miocardio, cambios catabólicos tras la cirugía o síndrome del intestino irritable.

44. El uso de un compuesto GLP-1 tal como se reivindica en cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 39 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
diabetes no dependiente de insulina.

45. El uso de un compuesto GLP-1 tal como se reivindica en alguna de las
reivindicaciones 1 a 39 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la
10 obesidad, apoplejía, infarto de miocardio, cambios catabólicos después de cirugía o
síndrome de intestino irritable.