



No. 14-132618- -00000-0000

Fecha: 2014-06-18 16:29:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

103



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN**

51. CLASIFICACION

INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE : **ZEALAND PHARMA A/S y
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH**

DOMICILIO: **GLOSTRUP. DINAMARCA y INGELHEIM AM
RHEIN. ALEMANIA**

74. APODERADO: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

22. BOGOTÁ, D.C.,



No. 14-132618- -00000-0000

Fecha: 2014-06-18 16:29:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/076137	Fecha 19/12/2012
Publicación Internacional No.		WO2013/092703 A2	Fecha 27/06/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1 ZEALAND PHARMA A/S			TIPO 1)
2. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
1. Smedeland 36 DK-2600			
2. Binger Strasse 173 55216			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
GLOSTRUP y INGELHEIM AM RHEIN		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
DEPARTAMENTO/ESTADO		DK y DE	
PAÍS DE RESIDENCIA		DINAMARCA y ALEMANIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD
1. HAMPRECHT,		Dieter Wolfgang	DE
2. TOLBORG,		Jakob Lind	DK
3. RIBER,		Ditte	DK
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. ALEMANIA		INGELHEIM AM RHEIN	Boehringer Ingelheim GmbH Corporate Patents Binger Strasse 173 55216
2. DINAMARCA		HERLEV	Buderupvej 5 DK-2730
3. DINAMARCA		BRONSHOJ	Degnemose Allé 64 DK-2700
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTÁ D.C.,		mde@mde.	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		US	61/579,888
2.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2011/12/23

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS											
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.												
☐ SI ☒ NO												
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.												
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES											
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.												
☐ SI ☒ NO												
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.												
13	REDUCCIÓN DE TASAS											
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.												
☐ SI ☒ NO												
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.												
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐												
Universidades públicas o privadas ☐												
Entidades sin ánimo de lucro ☐												
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos												
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO											
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.												
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO						N°			Fecha		
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL											
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)												
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO												
17	ANEXOS											
Documentación Técnica						Documentación Jurídica						
Solicitud Internacional en castellano												
1. ☒ Descripción N° de folios: 70						9. ☐ Poderes, si fuera el caso.						
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 44						10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.						
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:						11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.						
4. ☒ Resumen.						12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.						
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.						13. Reducción de tasas						
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 24 folios						Micro, pequeñas o medianas empresas						
7. ☐ Arte final 12 x 12.						☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.						
8. ☐ Anexo formato digital.						☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.						
						Universidades públicas o privadas						
						☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación						
						☒ Entidades sin ánimo de lucro						
						☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.						
						☐ Hoja de información complementaria.						
						☐ Otros, especificar						
						14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.						
						15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.						
						16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.						
						17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.						

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FORREST, Graham
Mewburn Ellis LLP
33 Gutter Lane
London, Greater London EC2V 8AS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 06 February 2013 (06.02.2013)	
Applicant's or agent's file reference GRF/FP6854905	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2012/076137	International filing date (day/month/year) 19 December 2012 (19.12.2012)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 23 December 2011 (23.12.2011)
Applicant ZEALAND PHARMA A/S et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
23 December 2011 (23.12.2011)	61/579,888	US	15 January 2013 (15.01.2013)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 75

ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a análogos de glucagón y su uso médico, por ejemplo en el tratamiento del exceso de consumo de alimentos, obesidad y exceso de peso y afecciones asociadas, y colesterol elevado. Los compuestos también pueden usarse para mejorar el control glucémico y/o para el tratamiento de diabetes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El preproglucagón es un polipéptido precursor de 158 aminoácidos que se procesa diferencialmente en los tejidos formando varios péptidos derivados de proglucagón relacionados estructuralmente, incluyendo glucagón (Glu), péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1), péptido de tipo glucagón 2 (GLP-2) y oxintomodulina (OXM). Estas moléculas están implicadas en una amplia diversidad de funciones fisiológicas, incluyendo homeostasis de la glucosa, secreción de insulina, vaciado gástrico y crecimiento intestinal, así como la regulación del consumo de alimentos.

El glucagón es un péptido de 29 aminoácidos que se corresponden con los aminoácidos 53 a 81 del preproglucagón y tiene la secuencia His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr. La oxintomodulina (OXM) es un péptido de 37 aminoácidos que incluye la secuencia completa de 29 aminoácidos de glucagón con una extensión carboxilo terminal octapeptídica (aminoácidos 82 a 89 del preproglucagón, que tiene la secuencia Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala y se denomina "péptido intermedio 1" o IP-1; la secuencia completa de la

oxintomodulina humana es por lo tanto His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala). El fragmento biológicamente activo principal de GLP-1 se produce como un péptido amidado en el extremo C terminal, de 30 aminoácidos, que se corresponde con los aminoácidos 98 a 127 del preproglucagón.

El glucagón ayuda a mantener el nivel de glucosa en sangre uniéndose con los receptores de glucagón en hepatocitos, provocando que el hígado libere glucosa, almacenada en forma de glucógeno, a través de la glucogenolisis. A medida que se agotan estos almacenes, el glucagón estimula que el hígado sintetice glucosa adicional por gluconeogénesis. Esta glucosa se libera al torrente sanguíneo, evitando el desarrollo de hipoglucemia.

La OXM se libera a la sangre en respuesta a ingesta de alimentos y en proporción al contenido calórico de la comida. Se ha mostrado que la OXM suprime el apetito e inhibe el consumo de alimentos en seres humanos (Cohen y col, Journal of Endocrinology and Metabolism, 88, 4696-4701, 2003; documento WO 2003/022304). Además de estos efectos anorexígenos, que son similares a los de GLP-1, la OXM también debe afectar al peso corporal por otro mecanismo, dado que las ratas tratadas con oxintomodulina muestran menor aumento de peso corporal que las ratas alimentadas en paralelo (Bloom, Endocrinology 2004, 145, 2687). El tratamiento de roedores obesos con OXM también mejora su tolerancia a la glucosa (Parlevliet y col, Am J Physiol Endocrinol Metab, 294, E142-7, 2008) y suprime el aumento de peso corporal (documento WO 2003/022304).

La OXM activa los receptores tanto de glucagón como de GLP-1 con una

potencia dos veces superior para el receptor de glucagón frente al receptor de GLP-1, pero es menos potente que el glucagón nativo y GLP-1 en sus receptores respectivos. El glucagón humano también es capaz de activar ambos receptores, aunque con una fuerte preferencia por el receptor de glucagón frente al receptor de GLP-1. El GLP-1 por otro lado no es capaz de activar los receptores de glucagón. El mecanismo de acción de la oxintomodulina no se entiende bien. En particular, no se sabe si algunos de los efectos extrahepáticos de la hormona están mediados a través de los receptores de GLP-1 y glucagón, o a través de uno o más receptores no identificados.

Se ha mostrado que otros péptidos se unen con y activan tanto el receptor de glucagón como el de GLP-1 (Hjort y col, Journal of Biological Chemistry, 269, 30121-30124, 1994) y que suprimen el aumento de peso corporal y reducen el consumo de alimentos (documentos WO 2006/134340, WO 2007/100535, WO 2008/10101, WO 2008/152403, WO 2009/155257 y WO 2009/155258).

La diabetes, especialmente diabetes de tipo 2, se está estableciendo como una epidemia del siglo XXI padeciendo la enfermedad una estimación del 5 % de la población mundial adulta. El número de muertes atribuibles a la diabetes está creciendo de forma continua, estimándose actualmente en 3.800.000 casos cada año, lo que refleja el control glucémico insuficiente conseguido con los tratamientos disponibles en la actualidad. Por lo tanto, son necesarios productos terapéuticos más eficaces para el control glucémico.

La obesidad es un problema de salud que está aumentando globalmente asociado con diversas enfermedades, particularmente enfermedad

cardiovascular (CVD), diabetes de tipo 2, apnea del sueño obstructiva, ciertos tipos de cáncer y osteoartritis. Como resultado, se ha descubierto que la obesidad reduce la esperanza de vida. De acuerdo con las proyecciones del 2005 por la Organización Mundial de la Salud hay 400 millones de adultos 5 (edad > 15 años) clasificados como obesos en todo el mundo. En los Estados Unidos, se cree ahora que la obesidad es la segunda causa principal de muerte prevenible después del tabaquismo.

El aumento de la obesidad conduce a un aumento de la diabetes, y aproximadamente el 90 % de las personas con diabetes de tipo 2 pueden 10 clasificarse como obesas. Hay 246 millones de personas en todo el mundo con diabetes, y para el 2025 se estima que 380 millones tendrán diabetes. Muchas tienen factores de riesgo cardiovascular adicionales, incluyendo LDL y triglicéridos altos/aberrantes y HDL bajo.

Afecciones adicionales están asociadas a enfermedades metabólicas, por 15 ejemplo hipertensión, dislipidemia aterógena, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus e inflamación asociada a obesidad. En consecuencia, un tratamiento para la enfermedad metabólica subyacente podría tener un impacto positivo en las condiciones de seguimiento.

En consecuencia, hay una fuerte necesidad médica de tratamiento de 20 enfermedades metabólicas y asociadas tales como obesidad, dislipidemia y diabetes.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



en la que

R^1 es H, alquilo C_{1-4} , acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo;

R^2 es OH o NH_2 ;

X es un péptido que tiene la fórmula I:

5 His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (I)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

10 X12 se selecciona de Lys e Y

X16 se selecciona de Glu e Y;

X20 se selecciona de Lys e Y;

X24 se selecciona de Glu e Y;

X27 se selecciona de Leu e Y;

15 X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;

X29 es Ala o está ausente;

en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X27 y X28 es Y;

en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys,

Cys y Orn;

20 en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

(i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o

(ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está
25 conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;

y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos seleccionados de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 El péptido X puede tener la fórmula Ia:
His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-Ala (Ia)

en la que
X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;
10 X16 se selecciona de Glu e Y;
X20 se selecciona de Lys e Y;
X24 se selecciona de Glu e Y;
X27 se selecciona de Leu e Y; y
X28 se selecciona de Ser e Y.

- 15 El péptido X puede tener la secuencia:
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKRRRAKDFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLLSA;
20 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLKSA; o
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLKA.

Por ejemplo, el péptido X puede ser:
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*RRRAKDFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAK*DFIEWLLSA;
25 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIK*WLLSA;

HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIK*WLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLK*SA; o

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLK*A;

5 en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el
sustituyente lipófilo.

Por ejemplo, el compuesto puede ser:

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RRAKDFIEWLLSA-
NH₂ [Compuesto 1];

10 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRA-K(Hexadecanoil-isoGlu)-DFIEWLLSA-
NH₂ [Compuesto 2];

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K(Hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA-
NH₂ [Compuesto 3];

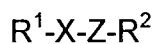
H-HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K(Hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA-NH₂
[Compuesto 4];

15 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWL-K(Hexadecanoil-isoGlu)-SA-
NH₂ [Compuesto 5]; o

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLL-K(Hexadecanoil-isoGlu)-A-
NH₂ [Compuesto 6];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene
la fórmula



en la que

R¹ es H, alquilo C₁₋₄, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo;

25 R² es OH o NH₂;

X es un péptido que tiene la fórmula II:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (II)

en la que

5 X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

X12 se selecciona de Arg, Lys e Y;

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

10 X20 se selecciona de Lys, Arg e Y;

X24 se selecciona de Glu e Y;

X27 se selecciona de Leu e Y;

X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;

X29 es Ala o ausente;

15 en la que X12 y/o X20 es Arg;

en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X24, X27 y X28 es Y;

en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys,

Cys y Orn;

en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está

20 conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

(i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o

(ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;

25 y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos

seleccionadas de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Puede ser deseable que X12 sea Arg.

5 El péptido X puede tener la fórmula IIa:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIa)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

10 X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

X20 se selecciona de Arg y Lys; y

X24 se selecciona de Glu e Y.

15 El péptido X puede tener la fórmula IIb:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-Arg-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIb)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

20 X3 se selecciona de Gln, His and Pro; y

X17 es Y.

El péptido X puede tener la secuencia:

HSQGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;

H-DSer-QGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;

25 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;

HSHGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
 H-DSer-HGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
 H-Aib-GTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
 HSPGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
 5 H-DSer-PGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
 H-Aib-PGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA; o
 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEKRAKDFIEWLLSA.

Por ejemplo, X puede ser:

10 HSQGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-DSer-QGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 HSHGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-DSer-HGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-Aib-GTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 15 HSPGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-DSer-PGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
 H-Aib-PGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA; o
 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEK*RAKDFIEWLLSA.

20 en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el
 sustituyente lipófilo.

El compuesto puede ser:

H-HSQGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 7];

25 H-H-DSer-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-
 RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 8];

H-H-Aib-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 9];

H-HSHGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 10];

5 H-H-DSer-HGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 11];

H-H-Aib-HGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 12];

10 H-HSPGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 13];

H-H-DSer-PGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 14];

H-H-Aib-PGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 15]; o

15 H-H-Aib-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 16];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula

20 $R^1-X-Z-R^2$

en la que

R^1 es H, alquilo C₁₋₄, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo.

R^2 es OH o NH₂;

X es un péptido que tiene la fórmula III:

25 His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-

Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (III)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

5 X12 se selecciona de Lys e Y

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

X20 se selecciona de Lys e Y;

X24 se selecciona de Glu e Y;

10 X27 se selecciona de Leu e Y;

X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;

X29 es Ala o está ausente;

en la que X3 es His o Pro cuando X2 es Ser o Aib, y X2 es D-Ser cuando

X3 es Gln;

15 en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X24, X27 y X28 es Y;

en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys,

Cys y Orn;

en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y de X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

20 (i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o

(ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;

y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos

25 seleccionadas de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser,

Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El péptido X puede tener la fórmula IIIa:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-

5 Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIIa)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

X12 se selecciona de Lys e Y

10 X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

X20 se selecciona de Lys e Y; y

X24 se selecciona de Glu e Y.

El péptido X puede tener la fórmula IIIb:

15 His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-

Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIIb)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro; y

20 X17 es Y.

El péptido X puede tener la secuencia:

H-DSer-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

HSHGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

H-DSer-HGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

25 HSPGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA; o

16
17

H-DSer-PGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA.

El péptido X puede ser:

H-DSer-QGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

HSHGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

5 H-DSer-HGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

HSPGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA; o

H-DSer-PGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el
sustituyente lipófilo.

10 El compuesto puede ser:

H-H-DSer-QGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-
RAKDFIEWLLSA-NH2 [Compuesto 17];

H-HSHGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH2
[Compuesto 18];

15 H-H-DSer-HGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-
RAKDFIEWLLSA-NH2 [Compuesto 19];

H-HSPGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH2
[Compuesto 20]; o

20 H-H-DSer-PGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-
RAKDFIEWLLSA-NH2 [Compuesto 21];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, puede ser
deseable que el péptido X contenga solamente un resto Y.

Si el péptido X contiene uno o más de un resto Y, el o cada resto Y puede
25 ser Lys.

La invención proporciona además un ácido nucleico aislado (que puede ser ADN o ARN) que codifica un péptido X-Z como se define en cualquiera de los tres aspectos de la invención descritos anteriormente, es decir la cadena principal peptídica de cualquiera de estos compuestos de la invención, antes de la adición del sustituyente lipófilo a cualquier resto Y. (Por supuesto, esto puede ser solamente apropiado cuando cada resto en X-Z sea uno de los 20 aminoácidos de origen natural que pueden incorporarse en la proteína por traducción de ácido nucleico). Se proporciona además un vector de expresión que comprende dicho ácido nucleico, y una célula huésped que contiene dicho ácido nucleico o vector de expresión.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona los compuestos:

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Octadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂ [Compuesto 22];
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-OH [Compuesto 23]; y
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Octadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-OH [Compuesto 24].

La presente invención proporciona además una composición que comprende un compuesto, ácido nucleico, vector de expresión o célula huésped de la invención en mezcla con un vehículo. En realizaciones preferidas, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención.

Además, la presente invención proporciona un compuesto o composición

28
19

de cualquier aspecto de la invención como se ha descrito anteriormente para su uso en un procedimiento de tratamiento médico.

Los compuestos descritos encuentran su uso, entre otras cosas, en la prevención del aumento de peso o en la promoción de la pérdida de peso. Por 5 "prevenir" se entiende inhibir o reducir en comparación con la ausencia de tratamiento, y no significa necesariamente que implique el cese completo del aumento de peso. Los péptidos pueden provocar una reducción en el consumo de alimentos y/o aumento del gasto de energía, dando como resultado el efecto observado en el peso corporal.

10 Independientemente de su efecto en el peso corporal, los compuestos de la invención pueden tener un efecto beneficioso en los niveles de colesterol en circulación, siendo capaces de reducir los niveles de LDL en circulación y aumentar la relación de HDL/LDL.

Los compuestos pueden tener adicionalmente un efecto beneficioso en el 15 control glucémico, independientemente de su efecto en el peso corporal. Se prevé que dichos compuestos pueden ser terapéuticamente útiles en afecciones que no están asociadas directamente con o causadas por exceso de peso u obesidad, tales como diabetes de tipo I y diabetes gestacional.

Por supuesto, esto no excluye su uso en afecciones causadas en última 20 instancia o agravadas por obesidad o exceso de peso. De hecho, su efecto en el control de la glucosa y el peso corporal puede hacerlos particularmente adecuados para el tratamiento de dichas afecciones.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para terapia 25 directa o indirecta de cualquier afección causada o caracterizada por el exceso de peso corporal, tal como el tratamiento y/o prevención de la obesidad,

obesidad mórbida, inflamación asociada a obesidad, colecistopatía asociada a obesidad, apnea del sueño inducida por obesidad. También pueden usarse para la prevención del síndrome metabólico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, hipertensión, dislipidemia aterógena, aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria o ictus. Sus efectos en estas afecciones pueden ser como resultado de o asociados con su efecto en el peso corporal, o pueden ser independientes del mismo.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso en un individuo que lo necesite. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso en un individuo. También se proporciona un procedimiento para prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso en un individuo que lo necesite que comprende administrar un compuesto de la invención al individuo.

La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para reducir los niveles de LDL en circulación, y/o aumentar la relación de HDL/LDL en un individuo que lo necesite. Se proporciona además el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de LDL en circulación, y/o aumentar la relación de HDL/LDL en un individuo. También se proporciona un procedimiento para reducir los niveles de LDL en circulación y/o aumentar la relación de HDL/LDL en un individuo que lo necesite que comprende administrar un compuesto de la invención al individuo.

La invención proporciona además un compuesto de la invención para su

uso en un procedimiento de prevención o tratamiento de una afección causada o caracterizada por exceso de peso corporal. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una afección causada o caracterizada por exceso de peso corporal. También se proporciona un procedimiento de prevención o tratamiento de una afección causada o caracterizada por exceso de peso corporal en un individuo que lo necesite que comprende administrar un compuesto de la invención al individuo.

La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de la obesidad, obesidad mórbida, obesidad mórbida previa a cirugía, inflamación asociada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar asociada a obesidad, apnea del sueño inducida por obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, hipertensión, dislipidemia aterógena, aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica, ictus o microvasculopatía en un individuo que lo necesite. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dicha afección. También se proporciona un procedimiento de prevención o tratamiento de dicha afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar un compuesto de la invención al individuo.

La invención proporciona además un compuesto de la invención para su uso junto con un agente para el tratamiento de obesidad, dislipidemia, diabetes o hipertensión. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso junto con un agente

21
22

para el tratamiento de obesidad, dislipidemia, diabetes o hipertensión. También se proporciona un procedimiento de tratamiento que comprende la administración de un compuesto de la invención junto con un agente para el tratamiento de la obesidad, dislipidemia, diabetes o hipertensión a un individuo
5 que lo necesite. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento de obesidad, dislipidemia, diabetes o hipertensión.

El agente para el tratamiento de la obesidad puede ser un agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1, agonista del receptor de péptido YY o
10 análogo del mismo, antagonista del receptor de cannabinoides 1, inhibidor de lipasa, agonista del receptor de melanocortina 4 o antagonista del receptor de hormona concentradora de melanina 1.

El agente para tratamiento de hipertensión puede ser un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, bloqueador del receptor de angiotensina II,
15 diurético, beta bloqueador o bloqueador de canal de calcio.

El agente para el tratamiento de la dislipidemia puede ser una estatina, un fibrato, una niacina y/o un inhibidor de la absorción de colesterol.

El agente para el tratamiento de la diabetes puede ser metformina, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-IV, una glitazona, un agonista de
20 GLP-1, insulina o un análogo de insulina.

Como ya se ha descrito, la invención se extiende a vectores de expresión que comprenden la secuencia de ácido nucleico anteriormente descrita, opcionalmente en combinación con secuencias para dirigir su expresión, y células hospedadoras que contienen los vectores de expresión.
25 Preferentemente las células hospedadoras son capaces de expresar y secretar

el compuesto de la invención, o la cadena principal peptídica X-Z del compuesto de la invención. En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona un procedimiento para producir el compuesto, comprendiendo el procedimiento cultivar las células hospedadoras en condiciones adecuadas para expresar el compuesto y purificar el compuesto producido de este modo. El procedimiento puede comprender la etapa adicional de añadir el sustituyente lipófilo en la posición de aminoácido apropiada.

La invención proporciona además un ácido nucleico de la invención, un vector de expresión de la invención, o una célula hospedadora capaz de expresar y secretar un compuesto de la invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento médico. Se entenderá que el ácido nucleico, el vector de expresión y las células hospedadoras pueden usarse para el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento que pueden tratarse con los propios compuestos de la invención. Debería interpretarse por lo tanto que las referencias a una composición terapéutica que comprende un compuesto de la invención, administración de un compuesto de la invención, o cualquier uso terapéutico del mismo, abarcan el uso equivalente de un ácido nucleico, vector de expresión o célula hospedadora de la invención, excepto cuando el contexto demande otra cosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de la presente memoria descriptiva, se usan los códigos de una letra y tres letras convencionales para aminoácidos de origen natural, así como códigos de tres letras generalmente aceptados para otros aminoácidos, tales como Aib (ácido α -aminoisobutírico), Orn (ornitina), Dbu (ácido 2,4 diaminobutírico), D-Ser (forma D de Ser) y Dpr (ácido 2,3-diaminopropanoico).

La expresión "glucagón nativo" se refiere a glucagón humano nativo que tiene la secuencia H-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH (SEC ID N°: 1).

5 La invención proporciona compuestos como se han definido anteriormente. Para evitar las dudas, en las definiciones proporcionadas en el presente documento, se entiende en general que la secuencia del péptido X puede variarse solamente en las posiciones que se ha indicado que permiten variación, y solo dentro de las opciones indicadas. Puede considerarse que los
10 aminoácidos dentro de la secuencia X están numerados de forma consecutiva del 1 al 29 en la dirección N terminal a C terminal convencional. La referencia a una "posición" dentro de X debería interpretarse en consecuencia, así como la referencia a posiciones dentro del glucagón humano nativo y otras moléculas.

Sin desear vincularnos con ninguna teoría particular, los restos en las
15 posiciones 27, 28 y 29 del glucagón nativo parecen proporcionar selectividad significativa del péptido para el receptor de glucagón. Los restos presentes en estas posiciones en los compuestos de la invención pueden aumentar la potencia en y/o selectividad para el receptor de GLP-1, potencialmente sin reducción significativa de la potencia en el receptor de glucagón.

20 La sustitución del resto Met de origen natural en la posición 27 (por ejemplo con Leu o Lys, especialmente con Leu) también reduce la posibilidad de oxidación, aumentando de este modo la estabilidad química de los compuestos.

La sustitución del resto Asn de origen natural en la posición 28 (por
25 ejemplo por Ser, Arg o Ala) también reduce la posibilidad de desamidación en

24
25

solución ácida, aumentando de este modo la estabilidad química de los compuestos.

La sustitución de uno o ambos de los restos Gln de origen natural en las posiciones 20 y 24 también reducen la posibilidad de desamidación en solución
5 ácida, aumentando de este modo la estabilidad química de los compuestos.

La sustitución de uno o más de los aminoácidos de origen natural en las posiciones 12, 16, 17, 20, 24, 27 y 28 con un aminoácido Y adecuado permite la conjugación con un sustituyente lipófilo. El resto o los restos Y en estas posiciones pueden ser independientemente Cys, Orn o Lys. Más
10 particularmente, uno o más de estos restos pueden ser Cys. Además, uno o más de los restos en estas posiciones pueden ser Lys. Cuando el compuesto contiene más de un resto Y, pueden ser iguales (todos Cys, todos Orn, o todos Lys) o diferentes. En algunas realizaciones puede ser deseable que cada péptido X contenga solamente un resto Y. El o cada resto Y puede ser Lys.

15 Como ya se ha desvelado, un compuesto de la invención puede comprender una secuencia peptídica C terminal Z de 1-20 aminoácidos, por ejemplo para estabilizar la conformación y/o estructura secundaria del péptido análogo de glucagón, y/o hacer al péptido análogo de glucagón más resistente a hidrólisis enzimática, por ejemplo, como se describe en el documento
20 WO99/46283.

Cuando está presente, Z representa una secuencia peptídica de 1-20 restos de aminoácidos, por ejemplo, en el intervalo de 1-15, más preferentemente en el intervalo de 1-10, en particular en el intervalo de 1-7 restos de aminoácidos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 restos de aminoácidos,
25 tales como 6 restos de aminoácidos. Cada uno de los restos de aminoácidos

25
26

en la secuencia peptídica Z puede seleccionarse de forma independiente de Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu (ácido 2,4 diaminobutírico), Dpr (ácido 2,3-diaminopropanoico) y Orn (ornitina). Preferentemente, los restos de aminoácidos se seleccionan de Ser, Thr, Tyr, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn, más preferentemente se seleccionan exclusivamente de Glu, Lys y Cys. Los aminoácidos anteriormente mencionados pueden tener configuración D o L, pero preferentemente tienen una configuración L. Son secuencias particularmente preferidas Z las secuencias de tres, cuatro, cinco, seis o siete restos de lisina consecutivos (es decir Lys₃, Lys₄, Lys₅, Lys₆ o Lys₇), y particularmente cinco o seis restos de lisina consecutivos. Otras secuencias ejemplares de Z se muestran en el documento WO 01/04156. Como alternativa, el resto C terminal de la secuencia Z puede ser un resto Cys. Esto puede ayudar en la modificación (por ejemplo, PEGilación, o conjugación con albúmina) del compuesto. En dichas realizaciones, la secuencia Z puede, por ejemplo, ser de solamente un aminoácido de longitud (es decir Z = Cys) o puede ser de dos, tres, cuatro, cinco, seis o incluso más aminoácidos de longitud. Los otros aminoácidos actúan por lo tanto como un espaciador entre el péptido X y el resto Cys terminal.

La secuencia peptídica Z no tiene más del 25 % de identidad de secuencia con la secuencia correspondiente de la parte IP-1 de OXM humana (que tiene la secuencia Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala).

“El porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos” de una secuencia peptídica o polipeptídica dada con respecto a otra secuencia polipeptídica (por ejemplo IP-1) se calcula como el porcentaje de restos de aminoácidos en la secuencia peptídica dada que son idénticos a restos de

26
17

- aminoácidos posicionados de forma correspondiente en la secuencia correspondiente de ese otro polipéptido cuando los dos se alinean entre sí, introduciendo huecos para el alineamiento óptimo si es necesario. El porcentaje de valores de identidad puede determinarse usando WU-BLAST-2 (Altschul y col., Methods in Enzymology, 266: 460-480 (1996)). WU-BLAST-2 usa varios parámetros de búsqueda, la mayoría de los cuales se ajustan a los valores por defecto. Los parámetros ajustables se ajustan a los siguientes valores: tramo de solapamiento = 1, fracción de solapamiento = 0,125, umbral de palabra (T) = 11. Un valor de % de identidad de secuencia de aminoácidos se determina por el número de restos idénticos coincidentes como se determina por WU-BLAST-2, dividido por el número total de restos de la secuencia de referencia (ignorándose los huecos introducidos por WU-BLAST-2 en la secuencia de referencia para maximizar la puntuación del alineamiento), multiplicado por 100.
- 15 Por lo tanto, cuando Z se alinea de forma óptima con los 8 aminoácidos de IP-1, no tiene más de dos aminoácidos que son idénticos a los aminoácidos correspondientes de IP-1.
- En algunas realizaciones, Z está ausente en el compuesto de la invención.
- 20 Una o más de las cadenas laterales en el resto o los restos de aminoácidos Y del péptido X están conjugadas con un sustituyente lipófilo Z^1 o Z^1Z^2 . Por lo tanto, el sustituyente lipófilo Z^1 puede estar enlazado de forma covalente directamente con un átomo en la cadena lateral de aminoácidos, o como alternativa puede comprender un resto lipófilo Z^1 conjugado con la
- 25 cadena lateral de aminoácidos por un espaciador Z^2 . Un sustituyente lipófilo Z^1

27
28

o Z^1Z^2 puede adicionalmente estar conjugado con una cadena lateral de un aminoácido que es parte del péptido Z si se desea.

Sin desear vincularnos a ninguna teoría particular, se cree que el sustituyente lipófilo se une con albúmina en el torrente sanguíneo, protegiendo de este modo los compuestos de la invención de la degradación enzimática y potenciando de este modo la semivida de los compuestos. El espaciador, cuando está presente, se usa para proporcionar espacio entre el compuesto y el sustituyente lipófilo.

El sustituyente lipófilo (o resto, según sea apropiado) puede estar unido a la cadena lateral de aminoácidos o al espaciador mediante un éster, un sulfoniléster, un tioéster, una amida o una sulfonamida. En consecuencia se entenderá que preferentemente el sustituyente lipófilo incluye un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un átomo N, un átomo O o un átomo S que forma parte del éster, sulfoniléster, tioéster, amida o sulfonamida. Preferentemente, un grupo acilo en el sustituyente lipófilo forma parte de una amida o un éster con la cadena lateral de aminoácidos o el espaciador.

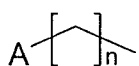
El sustituyente (o resto) lipófilo puede ser o puede incluir una cadena de hidrocarburo que tiene de 4 a 30 átomos de C. Preferentemente tiene al menos de 8 a 12 átomos de C, y preferentemente tiene 24 átomos de C o menos, o 20 átomos de C o menos. La cadena de hidrocarburo puede ser lineal o ramificada y puede estar saturada o insaturada. Se entenderá que la cadena de hidrocarburo preferentemente está sustituida con un resto que forma parte de la unión con la cadena lateral de aminoácido o el espaciador, por ejemplo un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O o un átomo de S. Más preferentemente, la cadena de hidrocarburo está sustituida con acilo, y

28
29

en consecuencia la cadena de hidrocarburo puede ser parte de un grupo alcanóilo, por ejemplo decanoílo (caproílo), dodecanoílo (lauroílo), tetradecanoílo (miristoílo), hexadecanoílo (palmitoílo), heptadecanoílo, octadecanoílo (estearoílo), eicosanoílo o docosanoílo.

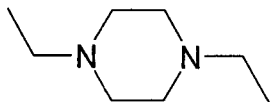
- 5 Por lo tanto, el o cada Z^1 puede ser, o puede comprender, un grupo decanoílo (caproílo), dodecanoílo (lauroílo), tetradecanoílo (miristoílo), hexadecanoílo (palmitoílo), heptadecanoílo, octadecanoílo (estearoílo), eicosanoílo o docosanoílo.

En consecuencia, el sustituyente lipófilo puede tener la fórmula mostrada a continuación:



- A puede ser, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, NH, N-
alquilo, un átomo de O o un átomo de S, preferentemente acilo. n es un número
entero de 3 a 29, preferentemente al menos 7 o al menos 11, y
15 preferentemente 23 o menos, más preferentemente 19 o menos.

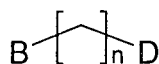
- La cadena de hidrocarburo puede estar sustituida adicionalmente. Por
ejemplo, puede estar sustituida adicionalmente con hasta tres sustituyentes
seleccionados de NH₂, OH y COOH. Si la cadena de hidrocarburo está
sustituida adicionalmente, preferentemente está sustituida adicionalmente con
20 solamente un sustituyente. Como alternativa o adicionalmente, la cadena de
hidrocarburo puede incluir un cicloalcano o heterocicloalcano, por ejemplo
como se muestra a continuación:



Preferentemente el cicloalcano o heterocicloalcano es un anillo de seis miembros. Más preferentemente, es piperidina.

Como alternativa, el sustituyente lipófilo puede basarse en un esqueleto de ciclopentanofenantreno, que puede estar parcial o completamente insaturado, o saturado. Los átomos de carbono en el esqueleto pueden estar sustituidos cada uno con Me u OH. Por ejemplo, el sustituyente lipófilo puede ser colilo, desoxicolilo o litocolilo.

Como se ha mencionado anteriormente, el sustituyente lipófilo puede estar conjugado con la cadena lateral de aminoácido por un espaciador. Cuando está presente, el espaciador está unido con el sustituyente lipófilo y con la cadena lateral de aminoácido. El espaciador puede estar unido con el sustituyente lipófilo y con la cadena lateral de aminoácido de forma independiente por un éster, un sulfoniléster, un tioéster, una amida o una sulfonamida. En consecuencia, puede incluir dos restos seleccionados de forma independiente de acilo, sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O o un átomo de S. El espaciador puede tener la fórmula:



en la que B y D se seleccionan cada uno de forma independiente de acilo, sulfonilo, NH, N-alquilo, un átomo de O y un átomo de S, preferentemente de acilo y NH. Preferentemente, n es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 5. El espaciador puede estar sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ amina, alquil C₀₋₆ hidroxí y alquil C₀₋₆ carboxi.

Como alternativa, el espaciador puede tener dos o más unidades

repetidas de la fórmula anterior. B, D y n se seleccionan cada uno de forma independiente para cada unidad repetida. Las unidades repetidas adyacentes pueden estar unidas covalentemente entre sí mediante sus restos B y D respectivos. Por ejemplo, los restos B y D de las unidades repetidas
5 adyacentes pueden formar juntos un éster, un sulfoniléster, un tioéster, una amida o una sulfonamida. Las unidades B y D libres en cada extremo del espaciador están unidas con la cadena lateral de aminoácido y el sustituyente lipófilo como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente el espaciador tiene cinco o menos, cuatro o menos, o
10 tres o menos unidades repetidas. Más preferentemente el espaciador tiene dos unidades repetidas, o es una única unidad.

El espaciador (o una o más de las unidades repetidas del espaciador, si tiene unidades repetidas) puede ser, por ejemplo, un aminoácido natural o no natural. Se entenderá que para aminoácidos que tengan cadenas laterales
15 funcionalizadas, B y/o D puede ser un resto dentro de la cadena lateral del aminoácido. El espaciador puede ser cualquier aminoácido de origen natural o no natural. Por ejemplo, el espaciador (o una o más de las unidades repetidas del espaciador, si tiene unidades repetidas) puede ser Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, Asp, Ser, Thr,
20 Gaba, Aib, β -Ala, 5-aminopentanoílo, 6-aminohexanoílo, 7-aminoheptanoílo, 8-aminooctanoílo, 9-aminononanoílo o 10-aminodecanoílo.

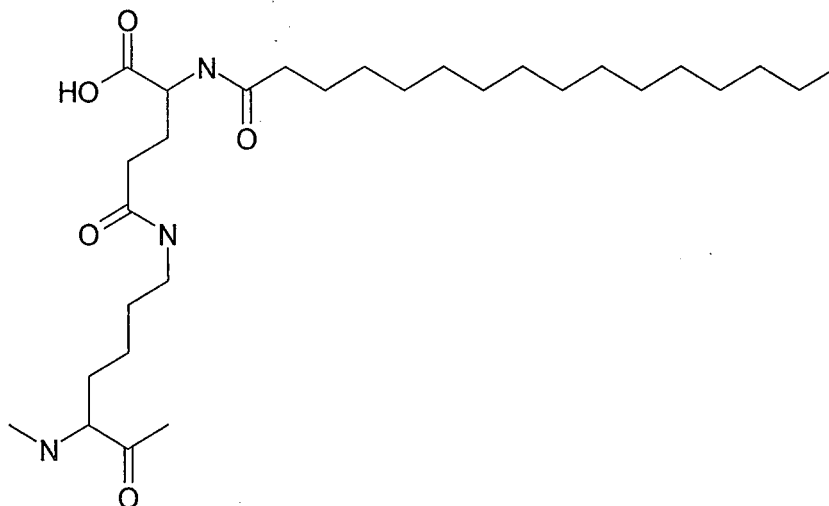
Por ejemplo, el espaciador puede ser un único aminoácido seleccionado de γ -Glu, Gaba, β -Ala y α -Glu.

El sustituyente lipófilo está conjugado con una cadena lateral de
25 aminoácido de un resto Lys, Cys u Orn. Preferentemente, el sustituyente lipófilo

31
32

está conjugado con Lys.

Un ejemplo de un sustituyente lipófilo y espaciador se muestra en la fórmula a continuación:



5 que es ácido hexadecanoil-iso-glutámico.

Aquí, un resto Lys en el compuesto de la presente invención está unido covalentemente con γ -Glu (el espaciador) mediante un resto de amida. El hexadecanoílo (palmitoílo) se une covalentemente con el espaciador de γ -Glu mediante un resto de amida.

10 Como alternativa o adicionalmente, una o más cadenas laterales de aminoácidos en el compuesto de la invención pueden estar conjugadas con un resto polimérico, por ejemplo, para aumentar la solubilidad y/o semivida *in vivo* (por ejemplo en plasma) y/o biodisponibilidad. También se sabe que dicha modificación reduce la eliminación (por ejemplo, eliminación renal) de proteínas y péptidos terapéuticos.

15

El resto polimérico es preferentemente soluble en agua (anfífilo o hidrófilo), no tóxico y farmacéuticamente inerte. Los restos poliméricos adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), homo o copolímeros de PEG, un

polímero monometil sustituido de PEG (mPEG) y polioxietilenglicerol (POG). Véase, por ejemplo, *Int. J. Hematology* 68: 1 (1998); *Bioconjugate Chem.* 6: 150 (1995); y *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys.* 9: 249 (1992).

Otros restos poliméricos adecuados incluyen poliaminoácidos tales como polilisina, ácido poliaspártico y ácido poliglutámico (véase por ejemplo Gombotz, y col. (1995), *Bioconjugate Chem.*, vol. 6: 332-351; Hudecz, y col. (1992), *Bioconjugate Chem.*, vol. 3, 49-57; Tsukada, y col. (1984), *J. Natl. Cancer Inst.*, vol 73: 721-729; y Pratesi, y col. (1985), *Br. J. Cancer*, vol. 52: 841-848).

10 El resto polimérico puede ser monocatenario o ramificado. Puede tener un peso molecular de 500-40.000 Da, por ejemplo 500-10.000 Da, 1000-5000 Da, 10.000-20.000 Da o 20.000-40.000 Da.

Un compuesto de la invención puede comprender dos o más de dichos restos, en cuyo caso el peso molecular total de todos estos restos
15 generalmente estará dentro de los intervalos proporcionados anteriormente.

El resto polimérico puede estar acoplado (por enlace covalente) con un grupo amino, carboxilo o tiol de una cadena lateral de aminoácido. Son ejemplos preferidos el grupo de tiol de restos Cys y el grupo amino épsilon de restos de Lys. También pueden usarse los grupos carboxilo de restos de Asp y
20 Glu.

El lector experto será consciente de técnicas adecuadas que pueden usarse para realizar la reacción de acoplamiento. Por ejemplo, puede acoplarse un resto de PEG que porte un grupo metoxi con un grupo de tiol de Cys por un enlace maleimido usando reactivos disponibles en el mercado de Nektar
25 Therapeutics AL. Véase también el documento WO 2008/101017, y las

referencias citadas anteriormente, para detalles de química adecuada.

En otro aspecto, una o más de las cadenas laterales de aminoácidos en un compuesto en la presente invención, por ejemplo, en el péptido X están conjugadas con un resto polimérico.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, o una sal o derivado del mismo, en mezcla con un vehículo.

- 10 La expresión "derivado del mismo" se refiere a un derivado de uno cualquiera de los compuestos. Los derivados incluyen todas las modificaciones químicas, todas las variantes conservativas, todos los profármacos y todos los metabolitos de los compuestos.

- La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una
15 afección como se describe posteriormente.

La invención también proporciona una composición, siendo la composición una composición farmacéuticamente aceptable y siendo el vehículo un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Síntesis peptídica

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse bien por métodos sintéticos convencionales, sistemas de expresión recombinantes o bien por cualquier otro procedimiento del estado de la técnica. Por lo tanto, los análogos de glucagón pueden sintetizarse de varias maneras, incluyendo, por ejemplo, un procedimiento que comprende:

- 25 (a) sintetizar el péptido por medio de metodología de fase sólida o de fase

líquida, bien por etapas o bien por ensamblaje de fragmentos, y aislamiento y purificación del producto peptídico final; o

(b) expresar una construcción de ácido nucleico que codifique el péptido X-Z (es decir, la cadena principal peptídica del compuesto de la invención) en una célula hospedadora, y recuperar el producto de expresión del cultivo de células hospedadoras; o

(c) efectuar expresión *in vitro* sin células de una construcción de ácido nucleico que codifique el péptido X-Z (es decir la cadena principal peptídica del compuesto de la invención) y recuperar el producto de expresión;

o cualquier combinación de los procedimientos de (a), (b) y (c) para obtener fragmentos del péptido, ligando posteriormente los fragmentos para obtener el péptido, y recuperar el péptido. Típicamente, los métodos (b) y (c) se complementarán añadiendo el sustituyente lipófilo en la localización apropiada dentro de la cadena principal peptídica después de la síntesis. En el procedimiento (a), el aminoácido derivatizado puede incorporarse directamente durante la síntesis, o el sustituyente lipófilo puede añadirse posteriormente.

Se prefiere sintetizar los análogos de la invención por medio de síntesis peptídica de fase sólida o fase líquida. En este contexto, se hace referencia al documento WO 98/11125 y, entre muchos otros, Fields, GB y col., 2002, "Principles and practice of solid-phase peptide synthesis". En: Synthetic Peptides (2ª Edición), y los Ejemplos en este documento.

Para la expresión recombinante, los fragmentos de ácido nucleico de la invención normalmente se insertarán en vectores adecuados para formar vectores de clonación o expresión que porten los fragmentos de ácido nucleico de la invención; dichos vectores nuevos también son parte de la invención. Los

vectores pueden, dependiendo del fin y tipo de aplicación, estar en forma de plásmidos, fagos, cósmidos, minicromosomas o virus, pero también ADN desnudo que se expresa solamente de forma transitoria en ciertas células es un vector importante. Los vectores de clonación y expresión preferidos
5 (vectores plasmídicos) de la invención son capaces de replicación autónoma, permitiendo de este modo altos números de copias para los fines de expresión de alto nivel o replicación de alto nivel para posterior clonación.

En líneas generales, un vector de expresión comprende las siguientes características en la dirección 5'→3' y en enlace operativo: un promotor para
10 conducir la expresión del fragmento de ácido nucleico de la invención, opcionalmente una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido líder que permite la secreción (a la fase extracelular o, cuando sea aplicable, al periplasma), el fragmento de ácido nucleico que codifica el péptido de la invención, y opcionalmente una secuencia de ácido nucleico que codifica un
15 terminador. Pueden comprender elementos adicionales tales como marcadores detectables y orígenes de replicación. Cuando actúan con vectores de expresión en cepas o líneas celular productoras puede preferirse que el vector sea capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedadora. El experto en la materia está muy familiarizado con vectores adecuados y es capaz de
20 diseñar uno de acuerdo con sus requisitos específicos.

Los vectores de la invención se usan para transformar células hospedadoras para producir el compuesto de la invención. Dichas células transformadas, que también son parte de la invención, pueden ser células o líneas celulares cultivadas usadas para propagación de los fragmentos de
25 ácido nucleico y vectores de la invención, o usadas para producción

recombinante de los péptidos de la invención.

Son células transformadas preferidas de la invención microorganismos tales como bacterias [tales como la especie *Escherichia* (por ejemplo *E. coli*), *Bacillus* (por ejemplo *Bacillus subtilis*), *Salmonella* o *Mycobacterium* (preferentemente no patógeno, por ejemplo, *M. bovis* BCG), levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* y *Pichia pastoris*) y protozoos. Como alternativa, las células transformadas pueden derivar de un organismo multicelular, es decir puede ser una célula fúngica, una célula de insecto, una célula de alga, una célula vegetal o una célula animal tal como una célula de mamífero. Para los fines de clonación y/o expresión optimizada se prefiere que la célula transformada sea capaz de replicar el fragmento de ácido nucleico de la invención. Las células que expresan el fragmento nucleico son realizaciones útiles de la invención; pueden usarse para preparación a pequeña escala o gran escala de los péptidos de la invención.

15 Cuando se produce el péptido de la invención por medio de células transformadas, es conveniente, aunque en absoluto esencial, que el producto de expresión se secrete al medio de cultivo.

Se entenderá que la expresión recombinante de X-Z puede ser apropiada solamente cuando cada resto en X-Z sea uno de los 20 aminoácidos de origen natural que pueden incorporarse en una proteína por traducción de ácido nucleico convencional. Sin embargo, se conocen sistemas de traducción modificados que pueden introducir aminoácidos no convencionales y dichos sistemas pueden usarse si se desea.

Se ilustra posteriormente una vía de síntesis ejemplar para un compuesto de la invención. Un experto en la materia será capaz de adaptar el

procedimiento mostrado según se requiera para optimizar el procedimiento para cualquier compuesto elegido.

Eficacia

La unión de los compuestos relevantes con receptores de GLP-1 o glucagón (Glu) puede usarse como un indicio de actividad agonista, pero en general se prefiere usar un ensayo biológico que mida la señalización intracelular causada por la unión del compuesto con el receptor relevante. Por ejemplo, la activación del receptor de glucagón por un agonista de glucagón estimulará la formación de AMP cíclico celular (AMPc). De forma similar, la activación del receptor de GLP-1 por un agonista de GLP-1 estimulará la formación de AMPc celular. Por lo tanto, la producción de AMPc en células adecuadas que expresan uno de estos dos receptores puede usarse para controlar la actividad del receptor relevante. El uso de un par adecuado de tipos celulares, que expresan cada uno un receptor pero no el otro, puede usarse por lo tanto para determinar la actividad agonista hacia ambos tipos de receptor.

El experto en la materia será consciente de formatos de ensayo adecuados, y se proporcionan ejemplos posteriormente. El receptor de GLP-1 y/o el receptor de glucagón pueden tener la secuencia de los receptores como se describe en los ejemplos. Por ejemplo, los ensayos pueden emplear el receptor de glucagón humano (Glucagón-R) que tiene el número de referencia primario GI:4503947 y/o el receptor de péptido de tipo glucagón humano 1 (GLP-1R) que tiene el número de referencia primario GI:166795283 (en lo que se refiere a secuencias de proteínas precursoras, debería entenderse por supuesto que los ensayos pueden usar la proteína madura, que carece de la secuencia señal).

Los valores de CE_{50} pueden usarse como una medida numérica de la potencia agonista en un receptor dado. Un valor de CE_{50} es una medida de la concentración de un compuesto que se requiere para conseguir la mitad de la actividad máxima de ese compuesto en un ensayo particular. Por lo tanto, por ejemplo, puede considerarse que un compuesto que tenga $CE_{50}[GLP-1]$ menor que la $CE_{50}[GLP-1]$ de glucagón en un ensayo particular tiene potencia agonista del receptor de GLP-1 mayor que el glucagón.

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva son típicamente agonistas dobles de Glu-GLP-1, como se determina por la observación de que son capaces de estimular la formación de AMPc tanto en el receptor de glucagón como en el receptor de GLP-1. La estimulación de cada receptor puede medirse en ensayos independientes y a continuación compararse entre sí.

Comparando el valor de CE_{50} para el receptor de glucagón (CE_{50} [Glucagón-R]) con el valor de CE_{50} para el receptor de GLP-1, (CE_{50} [GLP-1R]) para un compuesto dado, la selectividad del glucagón relativa (%) de ese compuesto puede encontrarse de la siguiente manera:

$$\text{Selectividad de Glucagón-R Relativa [compuesto]} = (1/CE_{50} [\text{Glucagón-R}]) \times 100 / (1/CE_{50} [\text{Glucagón-R}] + 1/CE_{50} [\text{GLP-1R}])$$

La selectividad de GLP-1R relativa puede hallarse de forma similar:

$$\text{Selectividad de GLP-1R relativa [compuesto]} = (1/CE_{50} [\text{GLP-1R}]) \times 100 / (1/CE_{50} [\text{Glucagón-R}] + 1/CE_{50} [\text{GLP-1R}])$$

La selectividad relativa de un compuesto permite que su efecto en el receptor de GLP-1 o glucagón se compare directamente con su efecto en el otro receptor. Por ejemplo, cuanto mayor sea la selectividad de GLP-1 relativa

29
40

de un compuesto, más eficaz es ese compuesto en el receptor de GLP-1 en comparación con el receptor de glucagón.

Usando los ensayos descritos posteriormente, los inventores han descubierto que la selectividad de GLP-1 relativa para glucagón humano es de
5 aproximadamente el 5 %.

Los compuestos de la invención tienen una selectividad de GLP-1R relativa mayor que el glucagón humano porque para un nivel particular de actividad agonista de glucagón-R, el compuesto presentará un mayor nivel de actividad agonista de GLP-1R (es decir mayor potencia en el receptor de GLP-
10 1) que el glucagón. Se entenderá que la potencia absoluta de un compuesto particular en los receptores de glucagón y GLP-1 puede ser mayor, menor o aproximadamente igual a la del glucagón humano nativo, siempre que se consiga la selectividad de GLP-1R relativa apropiada.

No obstante, los compuestos de la presente invención pueden tener una
15 CE_{50} [GLP-1R] menor que el glucagón humano. Los compuestos pueden tener una CE_{50} [GLP-1-R] menor que el glucagón manteniendo a la vez una CE_{50} [Glucagón-R] que es menor de 10 veces superior a la del glucagón humano, menor de 5 veces superior a la de glucagón humano, o menor de 2 veces superior a la de glucagón humano.

20 Los compuestos de la invención pueden tener una CE_{50} [Glucagón-R] que es menor de dos veces la del glucagón humano. Los compuestos pueden tener una CE_{50} [Glucagón-R] que es menor de dos veces la del glucagón humano y tener una CE_{50} [GLP-1R] que sea menor de la mitad de la del glucagón humano, menor de un quinto de la del glucagón humano, o menor de un
25 décimo de la del glucagón humano.

La selectividad de GLP-1R relativa de los compuestos puede estar entre el 5 % y el 95 %. Por ejemplo, los compuestos pueden tener una selectividad relativa de 5-20 %, 10-30 %, 20-50 %, 30-70 % o 50-80 %; o de 30-50 %, 40-60 %, 50-70 % o 75-95 %.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden tener efectos en otros receptores GPCR de Clase B, tales como, pero sin limitación, péptido relacionado con el gen de Calcitonina 1 (CGRP1), factor de liberación de corticotropina 1 y 2 (CRF1 y CRF2), polipéptido inhibidor gástrico (GIP), péptido de tipo glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2, glucagón (GCGR), secretina, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona paratiroidea 1 y 2 (PTH1 y PTH2), péptido intestinal vasoactivo (VPAC1 y VPAC2).

Usos terapéuticos

- Los compuestos de la invención pueden proporcionar una opción de tratamiento atractiva para, entre otros, enfermedades metabólicas, incluyendo
- 15 obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus (diabetes).

- El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólicos en una persona. Incluyen obesidad abdominal (exceso de tejido graso en torno a los órganos internos abdominales), dislipidemia aterógena (trastornos de grasa en sangre incluyendo triglicéridos altos, colesterol HDL
- 20 bajo y/o colesterol LDL alto, que fomentan la acumulación de placa en las paredes arteriales), presión sanguínea elevada (hipertensión), resistencia a insulina e intolerancia a la glucosa, estado protrombótico (por ejemplo fibrinógeno o inhibidor de activador de plasminógeno 1 alto en sangre), y estado proinflamatorio (por ejemplo proteína C reactiva elevada en la sangre).

- 25 Los individuos con el síndrome metabólico tienen un riesgo aumentado de

41
42

cardiopatía coronaria y otras enfermedades relacionadas con otras manifestaciones de la arteriosclerosis (por ejemplo, ictus y vasculopatía periférica). Los factores de riesgo subyacentes dominantes para este síndrome parecen ser obesidad abdominal.

- 5 La diabetes comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de insulina, o ambos. Las señales agudas de diabetes incluyen producción de orina excesiva, sed compensatoria resultante y aumento del consumo de fluidos, visión borrosa, pérdida de peso inexplicada, letargo y
- 10 cambios en el metabolismo energético. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia a diversos órganos, notablemente en los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La diabetes se clasifica en diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y diabetes gestacional basándose en las características patógenas.

- 15 La diabetes de tipo 1 representa el 5-10 % de todos los casos de diabetes y está causada por destrucción autoinmunitaria de células β pancreáticas secretoras de insulina.

- La diabetes de tipo 2 representa el 90-95 % de los casos de diabetes y es el resultado de un conjunto complejo de trastornos metabólicos. La diabetes de
- 20 tipo 2 es la consecuencia de que la producción de insulina endógena sea insuficiente para mantener los niveles de glucosa en plasma por debajo de los umbrales de diagnóstico.

La diabetes gestacional se refiere a cualquier grado de intolerancia a la glucosa identificada durante el embarazo.

- 25 La prediabetes incluye glucosa en ayunas alterada y tolerancia a la

glucosa alterada y se refiere a los estados que aparecen cuando los niveles de glucosa en sangre están elevados pero por debajo de los niveles que se han establecido para el diagnóstico clínico para diabetes.

Una gran proporción de personas con diabetes de tipo 2 y prediabetes
5 tienen un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad debido a la alta prevalencia de factores de riesgo metabólicos adicionales incluyendo obesidad abdominal (tejido graso excesivo en torno a los órganos internos abdominales), dislipidemia aterógena (trastornos de grasa en sangre incluyendo triglicéridos altos, colesterol HDL bajo y/o colesterol LDL alto, que fomentan la acumulación
10 de placa en las paredes arteriales), presión sanguínea elevada (hipertensión), un estado protrombótico (por ejemplo fibrinógeno o inhibidor del activador de plasminógeno 1 alto en sangre) y estado proinflamatorio (por ejemplo, proteína C reactiva elevada en sangre).

Por el contrario, la obesidad confiere un riesgo aumentado de desarrollar
15 prediabetes, diabetes de tipo 2 así como por ejemplo ciertos tipos de cáncer, apnea del sueño obstructiva y coleocistopatía.

La dislipidemia se asocia con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. La Lipoproteína de Alta Densidad (HDL) es clínicamente importante dado que existe una correlación inversa entre las concentraciones
20 de HDL en plasma y el riesgo de enfermedad aterosclerótica. La mayoría del colesterol almacenado en placas ateroscleróticas se origina de LDL y por lo tanto concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) están estrechamente asociadas con aterosclerosis. La relación de HDL/LDL es un
25 indicador de riesgo clínico para la aterosclerosis y aterosclerosis coronaria en particular.

Sin desear vincularnos a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de la invención actúan como agonista dobles de GluGLP-1. El agonista doble combina el efecto del glucagón en el metabolismo de la grasa con los efectos de GLP-1 en el consumo de alimentos. Podrían por lo tanto actuar de una manera sinérgica para acelerar la eliminación de la deposición de grasa excesiva e inducir pérdida de peso sostenible. Algunos de los compuestos descritos también pueden tener un efecto beneficioso en el control de la glucosa directamente, independientemente de ningún efecto en el peso corporal.

El efecto sinérgico de los agonistas de GluGLP-1 dobles también puede dar como resultado la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares tales como colesterol y LDL alto, lo que puede ser completamente independiente de su efecto en el peso corporal.

Los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto usarse como agentes farmacéuticos para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso, reducir el exceso de peso corporal o tratar la obesidad (por ejemplo mediante el control del apetito, alimentación, consumo de alimentos, consumo de calorías y/o gasto de energía), incluyendo obesidad mórbida, así como enfermedades asociadas y afecciones de la salud causadas o caracterizadas por exceso de peso corporal. Estas incluyen pero sin limitación obesidad, obesidad mórbida, obesidad mórbida previa a cirugía, inflamación asociada a obesidad, coleocistopatía asociada a obesidad y apnea del sueño inducida por obesidad. Los compuestos de la invención pueden usarse también para el tratamiento de síndrome metabólico, hipertensión, diabetes de tipo II, dislipidemia aterógena, aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria,

arteriopatía periférica, ictus y microvasculopatía. Todas estas son afecciones que pueden asociarse con la obesidad. Sin embargo, los efectos de los compuestos de la invención en estas afecciones pueden mediar completamente o en parte mediante un efecto sobre el peso corporal, o pueden ser independientes del mismo. Además, mediante su efecto directo en el control de la glucosa, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de cualquiera de las afecciones anteriores así como otras no necesariamente asociadas con o causadas por exceso de peso corporal, incluyendo diabetes de tipo I y diabetes gestacional.

10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse adicionalmente como agentes farmacéuticos para reducir los niveles de LDL en circulación y/o aumentar la relación de HDL/LDL.

Terapia de combinación

15 Como se ha observado anteriormente, se entenderá que la referencia a continuación a un compuesto de la invención también se extiende a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo así como una composición que comprenda más de un compuesto diferente de la invención.

Un compuesto de la invención puede administrarse como parte de una terapia de combinación con un agente para el tratamiento de la obesidad, hipertensión, dislipidemia o diabetes.

En dichos casos, los dos agentes activos pueden proporcionarse juntos o por separado, y como parte de la misma formulación farmacéutica o como formulaciones separadas.

25 Por lo tanto, un compuesto o una sal del mismo puede usarse adicionalmente en combinación con un agente antiobesidad, incluyendo pero

45
46

sin limitación un agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1, péptido YY o análogo del mismo, antagonista del receptor de cannabinoides 1, inhibidor de lipasa, agonista del receptor de melanocortina 4 o antagonista del receptor de la hormona concentradora de melanina 1.

- 5 Un compuesto de la invención o sal del mismo puede usarse en combinación con un agente antihipertensión, incluyendo pero sin limitación un inhibidor de enzima conversora de angiotensina, bloqueador del receptor de angiotensina II, diuréticos, beta bloqueador o bloqueador de canal de calcio.

- 10 Un compuesto de la invención o una sal del mismo puede usarse en combinación con un agente de dislipidemia, incluyendo pero sin limitación una estatina, un fibrato, una niacina y/o un inhibidor de la absorción de colesterol.

- 15 Además, un compuesto de la invención o sal del mismo puede usarse en combinación con un agente antidiabético, incluyendo pero sin limitación, metformina, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-IV, una glitazona, un agonista de GLP-1 diferente o una insulina. En una realización preferida, el compuesto o sal del mismo se usa en combinación con la insulina, inhibidor de DPP-IV, sulfonilurea o metformina, particularmente sulfonilurea o metformina, para conseguir el control glucémico adecuado. En una realización aún más preferida el compuesto o sal del mismo se usa en combinación con
20 una insulina o un análogo de insulina para conseguir el control glucémico adecuado. Ejemplos de análogos de insulina incluyen pero sin limitación Lantus, Novorapid, Humalog, Novomix y Actraphane HM.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención, o sales de los mismos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas preparadas para almacenamiento o administración, que típicamente comprenden una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones comprenden las de forma sólida general así como las de forma general pastosa o líquida, que pueden seleccionarse y optimizarse con respecto a la vía específica de administración y/o necesidades del
10 paciente. Dichas formas se conocen por sí mismas por un experto en la materia.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de la vía de administración, el tipo de mamífero que se trate y las características físicas del mamífero específico que se considere.
15 Estos factores y su relación para determinar esta cantidad se conocen bien por los practicantes expertos en la técnica médica. Esta cantidad y el procedimiento de administración pueden adaptarse para conseguir la eficacia óptima, y pueden depender de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores, bien conocidos por los expertos en la
20 técnica médica. Las magnitudes de dosificación y la pauta de dosificación más apropiados para su uso humano pueden guiarse por los resultados obtenidos por la presente invención, y pueden confirmarse en ensayos clínicos diseñados de forma apropiada.

Puede determinarse una dosificación eficaz y protocolo de tratamiento por
25 medios convencionales, comenzando con una dosis baja en animales de

laboratorio y aumentando después la dosificación mientras se controlan los efectos, y variando sistemáticamente la pauta de dosificación también. Pueden tenerse en cuenta numerosos factores por un internista cuando se determina una dosificación óptima para un sujeto dado. Dichas consideraciones se
5 conocen por el experto en la materia.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's
10 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, puede usarse solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH ligeramente ácido o fisiológico. Los agentes tamponantes de pH pueden ser fosfato, citrato, acetato, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), bicarbonato de
15 amonio, dietanolamina, histidina, que es un tampón preferido, arginina, lisina o acetato o mezclas de los mismos. La expresión abarca además cualquier agente enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos para su uso en animales, incluyendo seres humanos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de
20 uno cualquiera de los compuestos. Las sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácidos y sales básicas. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de clorhidrato, sales de citrato y sales de acetato. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales en las que el catión se selecciona de metales alcalinos, tales como sodio y potasio,
25 metales alcalinotérreos, tales como calcio e iones de amonio $^+N(R^3)_3(R^4)$, en

los que R³ y R⁴ designan de forma independiente alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17ª edición. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, EEUU, 1985 y ediciones más recientes, y en la Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica.

El "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, reducción del alcance de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retardo o ralentización de la progresión de enfermedad, alivio o paliación de la patología y remisión (bien parcial o bien total), bien detectable o bien indetectable. El "tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. El "tratamiento" es una intervención realizada con la intención de prevenir el desarrollo o modificar la patología de un trastorno. En consecuencia, "tratamiento" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen el trastorno así como aquellos en los que va a prevenirse el trastorno.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la composición está dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el

envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas y polvos en frascos o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una cápsula, oblea o comprimido en sí mismo, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

- 5 Puede proporcionarse en forma inyectable de dosis única, por ejemplo en forma de un bolígrafo. En ciertas realizaciones, las formas envasadas incluyen una etiqueta o prospecto con instrucciones para su uso. Las composiciones pueden formularse para cualquier vía adecuada y medio de administración. Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los usados en
- 10 formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y transdérmica). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la
- 15 técnica de la farmacia.

Los modos de administración subcutáneo o transdérmico pueden ser particularmente adecuados para los compuestos descritos en el presente documento.

- Las composiciones de la invención pueden componerse además en, o
- 20 unirse con, por ejemplo mediante interacciones covalentes, hidrófobas y electroestáticas, un vehículo farmacéutico, sistema de suministro farmacéutico y sistema de suministro farmacéutico avanzado para potenciar adicionalmente la estabilidad del compuesto, aumentar la biodisponibilidad, aumentar la solubilidad, reducir los efectos adversos, conseguir cronoterapia bien conocida
- 25 por los expertos en la materia y aumentar la conformidad del paciente o

cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de vehículo, sistemas de suministro farmacológico y sistemas de suministro farmacológico avanzados incluyen, pero sin limitación, polímeros, por ejemplo celulosa y derivados, polisacáridos, por ejemplo dextrano y derivados, almidón derivados, polímeros de poli(vinil alcohol), acrilato y metacrilato, ácido poliláctico y poliglicólico y copolímeros en bloque de los mismos, polietilenglicoles, proteínas de vehículo, por ejemplo albúminas, geles, por ejemplo, sistemas de termogelificación, por ejemplo sistemas copoliméricos de bloque bien conocidos por los expertos en la materia, micelas, liposomas, microesferas, nanopartículas, cristales líquidos y dispersiones de los mismos, fase L2 y dispersiones de los mismos, bien conocidos por los expertos en la materia del comportamiento de fase en sistemas de lípido-agua, micelas poliméricas, emulsiones múltiples, autoemulsionantes, automicroemulsionantes, ciclodextrinas y derivados de las mismas, y dendrímeros.

15 **PROCEDIMIENTOS**

Síntesis general de análogos de glucagón

Se realizó síntesis peptídica de fase sólida (SPPS) en un sintetizador asistido por microondas usando estrategia de Fmoc convencional en NMP en una resina de poliestireno (TentaGel S Ram). Se usó HATU como reactivo de acoplamiento junto con DIPEA como base. Se usó piperidina (20 % en NMP) para desprotección. Se usaron pseudoprolinas: Fmoc-Phe-Thr(.Psi. Me, Me pro)-OH y Fmoc-Asp-Ser(.Psi., Me, Me pro)-OH (obtenidas de NovaBiochem) cuando fue aplicable.

Se emplean abreviaturas de la siguiente manera:

ivDde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)3-metil-butilo

51
62

Dde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-etilo
DCM: diclorometano
DMF: *N,N*-dimetilformamida
DIPEA: diisopropiletilamina
EtOH: etanol
Et₂O: dietiléter
HATU: *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio
MeCN: acetonitrilo
NMP: *N*-metilpirrolidona
TFA: ácido trifluoroacético
TIS: triisopropilsilano

Escisión:

El péptido en bruto se escindió de la resina por tratamiento con TFA/TIS/agua 95/2,5/2,5 % (v/v) a t.a. durante 2 h. Para péptidos con una metionina en la secuencia se usó una mezcla de TFA/EDT 95/5 % (v/v). La mayor parte del TFA se retiró a presión reducida y el péptido en bruto se precipitó y se lavó con dietiléter y se dejó que se secara a peso constante a temperatura ambiente.

Síntesis general de análogos de glucagón acilados

10 La cadena principal peptídica se sintetizó como se ha descrito anteriormente para la síntesis general de análogos de glucagón, con la excepción de que se aciló en la cadena lateral de un resto de lisina con el péptido aún unido a la resina y completamente protegido en los grupos de

52
53

cadena lateral, excepto la amina épsilon en la lisina para acilar. La lisina para acilar se incorporó usando Fmoc-Lys(ivDde)-OH o Fmoc-Lys(Dde)-OH. El extremo N terminal del péptido se protegió con un grupo Boc usando Boc₂O en NMP. Cuando el péptido aún estaba unido a la resina, se escindió selectivamente el grupo protector ivDde usando hidrato de hidracina al 5 % en NMP. La cadena lateral de lisina desprotegida se acopló después en primer lugar con un aminoácido espaciador como Fmoc-Glu-OtBu, que se desprotegió con piperidina y se aciló con un ácido graso usando metodología de complemento peptídico convencional como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, la histidina en el extremo N terminal puede incorporarse desde el comienzo como Boc-His(Boc)-OH. Se realizó escisión de la resina y purificación como se ha descrito anteriormente.

Una estrategia alternativa es usar Fmoc-Lys(Hexadecanoil-isoGlu(tBu))-OH para fácil incorporación del ácido graso y engarce como parte del procedimiento de síntesis convencional.

Generación de líneas celulares que expresan receptores de glucagón y GLP-1 humanos

El ADNc que codifica el receptor de glucagón humano (Glucagón-R) (número de referencia primario P47871) o el receptor de péptido de tipo glucagón humano 1 (GLP-1R) (número de referencia primario P43220) se clonó a partir de los clones de ADNc BC104854 (MGC:132514/IMAGE:8143857) o BC112126 (MGC:138331/IMAGE:8327594), respectivamente. El ADN que codifica el Glucagón-R o el GLP-1-R se amplificó por PCR usando cebadores que codificaban sitios de restricción terminales para subclonación. Los cebadores del extremo 5' codificaron adicionalmente una secuencia consenso

cerca de Kozak para asegurar una traducción eficaz. La fidelidad del ADN que codifica Glucagón-R y el GLP-1-R se confirmó por secuenciación de ADN. Los productos de PCR que codificaban el Glucagón-R o el GLP-1-R se subclonaron en un vector de expresión de mamíferos que contenía un marcador de resistencia a neomicina (G418).

Los vectores de expresión de mamíferos que codificaban el Glucagón-R o el GLP-1-R se transfectaron en células HEK293 por un procedimiento de transfección de fosfato cálcico convencional. 48 horas después de la transfección las células se sembraron para clonación de dilución limitada y se seleccionaron con G418 1 mg/ml en el medio de cultivo. Tres semanas después se seleccionaron 12 colonias supervivientes de células que expresaban Glucagón-R y GLP-1-R, se propagaron y se ensayaron en los ensayos de eficacia de Glucagón-R y GLP-1-R como se describe posteriormente. Se seleccionó un clon que expresaba Glucagón-R y un clon que expresaba GLP-1-R para realización de perfil del compuesto.

Ensayos de eficacia del receptor de glucagón y receptor de GLP-1

Se sembraron células HEK293 que expresaban el Glucagón-R o GLP-1-R humano a 40.000 células por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos revestidas con poli-L-lisina 0,01 % y se dejaron crecer durante 1 día en cultivo en 100 µl de medio de cultivo. El día del análisis, se retiró el medio de cultivo y las células se lavaron una vez con 200 µl de tampón Tyrode. Las células se incubaron en 100 µl de tampón Tyrode que contenía concentraciones crecientes de péptidos de ensayo, IBMX 100 µM y glucosa 6 mM durante hasta 15 minutos a 37 °C. La reacción se detuvo mediante adición de 25 µl de HCl 0,5 M y se incubó en hielo durante 60 minutos. El contenido de AMPc se estimó

54
55

usando el kit de AMPc FlashPlate® de Perkin-Elmer de acuerdo con instrucciones del fabricante. Se estimaron el CE_{50} y las eficacias relativas en comparación con los compuestos de referencia (glucagón y GLP-1) por ajuste de curvas asistido por ordenador.

5 Ejemplo 1: síntesis del compuesto 1

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RRAKDFIEWLLSA-NH₂ (Compuesto 1)

El péptido se sintetizó en un Sintetizador Peptídico CEM Liberty usando resina TentaGel S Ram (1,04 g; 0,25 mmol/g) y química de Fmoc como se ha descrito anteriormente usando Fmoc-Phe-Thr(Ψ -Me,Me-Pro)-OH y Fmoc-Lys(Hexadecanoil-isoGlu(tBu))-OH (Corden Pharma) se acopló manualmente usando 396 mg disueltos en DMF/DCM (2:1, 8 ml) con HATU (190 mg). La solución se añadió a la resina y después se añadió DIEA (86 μ l). La resina se agitó suavemente durante 4 horas y después se lavó con DMF (8 x 2 min).

15 El péptido se escindió de la resina como se ha descrito anteriormente. El péptido en bruto se purificó en una columna Gemini (5 x 25 cm; 10 μ m; C18) con una caudal de 35 ml/minuto de una mezcla de tampón A (TFA 0,1 %; ac.) y tampón B (TFA 0,1 %; MeCN 90 %; ac.). El producto se eluyó con un gradiente lineal del 20 % al 70 % de tampón B durante 47 minutos, y se recogieron 20 fracciones (9 ml) con un recolector de fracciones. Se analizaron las fracciones relevantes mediante HPLC y EM analítica, se agruparon y se liofilizaron para proporcionar un polvo blanco (88 mg; 95 %). La masa fue de 3826,03 Da como se determina por EM (Calc. 3826,05 Da).

Ejemplo 2: actividad en receptores de glucagón y GLP-1

25 Tabla 1. Valores de CE_{50} para la generación de AMPc en células HEK293 que

55
56

expresan receptor de GLP-1 o receptor de Glucagón

Compuesto	CE50 (nM)	
	Receptor de glucagón	Receptor de GLP-1
1	0,15	0,12
2	0,35	0,36
4	0,79	1,31
7	0,06	0,06
8	0,20	0,20
9	0,10	0,05
10	0,06	0,47
11	0,09	0,15
12	0,14	0,06
14	0,19	0,12
15	0,42	0,06
16	0,11	0,06
17	0,05	0,07
18	0,09	0,09
21	0,21	0,08

56
97

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula
 $R^1-X-Z-R^2$
- 5 en la que
 R^1 es H, alquilo C_{1-4} , acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo;
 R^2 es OH o NH_2 ;
X es un péptido que tiene la fórmula I:
His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-
10 Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (I)
en la que
X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;
X3 se selecciona de Gln, His y Pro;
X12 se selecciona de Lys e Y
- 15 X16 se selecciona de Glu e Y;
X20 se selecciona de Lys e Y;
X24 se selecciona de Glu e Y;
X27 se selecciona de Leu e Y;
X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;
- 20 X29 es Ala o está ausente;
en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X27 y X28 es Y;
en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys, Cys y Orn;
- 25 en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

- (i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o
- (ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;
- 5 y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos seleccionados de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X tiene la fórmula la:
- His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-Ala (Ia)
- en la que
- 15 X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;
- X16 se selecciona de Glu e Y;
- X20 se selecciona de Lys e Y;
- X24 se selecciona de Glu e Y;
- X27 se selecciona de Leu e Y; y
- 20 X28 se selecciona de Ser e Y.

- 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que X tiene la secuencia:
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKRRAKDFIEWLLSA;
- 25 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLSA;

58
59

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIKWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLKSA; o
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLKA.

5

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que X es:

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*RRAKDFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAK*DFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIK*WLLSA;

10 HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIK*WLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLK*SA; o
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLK*A;

en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el sustituyente lipófilo.

15

5. Un compuesto que tiene la fórmula

$R^1-X-Z-R^2$

en la que

R^1 es H, alquilo C_{1-4} , acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo;

20 R^2 es OH o NH_2 ;

X es un péptido que tiene la fórmula II:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-

Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (II)

en la que

25 X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

- X3 se selecciona de Gln, His y Pro;
X12 se selecciona de Arg, Lys e Y;
X16 se selecciona de Glu e Y;
X17 se selecciona de Arg e Y;
- 5 X20 se selecciona de Lys, Arg e Y;
X24 se selecciona de Glu e Y;
X27 se selecciona de Leu e Y;
X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;
X29 es Ala o está ausente;
- 10 en la que X12 y/o X20 es Arg;
en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X24, X27 y X28 es Y;
en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys, Cys y Orn;
- en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está
- 15 conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:
(i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o
(ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;
- 20 y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos seleccionadas de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que X12 es Arg.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que X tiene la fórmula IIa:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIa)

5 en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

10 X20 se selecciona de Arg y Lys; y

X24 se selecciona de Glu e Y.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que X tiene la fórmula IIb:

15 His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-Arg-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIb)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro; y

20 X17 es Y.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 en el que X tiene la secuencia:

HSQGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;

25 H-D-Ser-QGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;

61
62

H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
HSHGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
H-DSer-HGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
H-Aib-GTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
5 HSPGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
H-DSer-PGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA;
H-Aib-PGTFTSDYSRYLDEKRARDFIEWLLSA; o
H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEKRAKDFIEWLLSA.

10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que X es:

HSQGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
H-DSer-QGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
HSHGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
15 H-DSer-HGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
H-Aib-GTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
HSPGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
H-DSer-PGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA;
H-Aib-PGTFTSDYSRYLDEK*RARDFIEWLLSA; o

20 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el sustituyente lipófilo.

11. Un compuesto que tiene la fórmula

25 $R^1-X-Z-R^2$

en la que

R^1 es H, alquilo C_{1-4} , acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo.

R^2 es OH o NH_2 ;

X es un péptido que tiene la fórmula III:

- 5 His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (III)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

- 10 X12 se selecciona de Lys e Y

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

X20 se selecciona de Lys e Y;

X24 se selecciona de Glu e Y;

- 15 X27 se selecciona de Leu e Y;

X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;

X29 es Ala o está ausente;

en la que X3 es His o Pro cuando X2 es Ser o Aib, y X2 es D-Ser cuando X3 es Gln;

- 20 en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X24, X27 y X28 es Y;

en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys, Cys y Orn;

en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y de X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

- 25 (i) Z^1 , en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena

lateral de Y; o

(ii) Z^1Z^2 , en la que Z^1 es un resto lipófilo, Z^2 es un espaciador y Z^1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z^2 ;

y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos

- 5 seleccionadas de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que X tiene la
10 fórmula IIIa:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-
Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIIa)

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

- 15 X3 se selecciona de Gln, His y Pro;

X12 se selecciona de Lys e Y

X16 se selecciona de Glu e Y;

X17 se selecciona de Arg e Y;

X20 se selecciona de Lys e Y; y

- 20 X24 se selecciona de Glu e Y.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que X tiene la
fórmula IIIb:

His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-Arg-

- 25 Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (IIIb)

64
65

en la que

X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;

X3 se selecciona de Gln, His y Pro; y

X17 es Y.

5

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en el que X tiene la secuencia:

H-DSer-QGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

HSHTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

10 H-DSer-HGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA;

HSPGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA; o

H-DSer-PGTFTSDYSKYLDEKRAKDFIEWLLSA.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que X es:

15 H-DSer-QGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

HSHTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

H-DSer-HGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

HSPGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA; o

H-DSer-PGTFTSDYSKYLDEK*RAKDFIEWLLSA;

20 en la que K* indica un resto de Lys con el que está conjugado el sustituyente lipófilo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el péptido X contiene solamente un resto Y.

25

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el o cada resto Y es Lys.
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Z está seleccionado de Lys₃, Lys₄, Lys₅, Lys₆ y Lys₇.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que Z está ausente.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la o cada Z¹ comprende un resto de hexadecanoilo u octadecanoilo.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el o cada sustituyente lipófilo es hexadecanoil-isoGlu u octadecanoil-iso-Glu.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹ es H.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R² es NH₂.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que una o más de las cadenas laterales de aminoácidos en el compuesto están conjugadas con un resto polimérico.

60
A

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en el que una o más de las cadenas laterales de aminoácidos en el péptido X están conjugadas con un resto polimérico.
- 5 26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RRAKDFIEWLLSA-NH₂
[Compuesto 1];
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRA-K(Hexadecanoil-isoGlu)-DFIEWLLSA-NH₂
[Compuesto 2];
- 10 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K(Hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA-NH₂
[Compuesto 3];
H-HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFI-K(Hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA-NH₂
[Compuesto 4];
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWL-K(Hexadecanoil-isoGlu)-SA-NH₂
- 15 [Compuesto 5]; o
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLL-K(Hexadecanoil-isoGlu)-A-NH₂
[Compuesto 6];
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es:
H-HSQGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂
[Compuesto 7];
H-H-DSer-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂
[Compuesto 8];
- 25 H-H-Aib-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

67
b8

[Compuesto 9];

H-HSHGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 10];

H-H-DSer-HGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

5 [Compuesto 11];

H-H-Aib-HGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 12];

H-HSPGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 13];

10 H-H-DSer-PGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 14];

H-H-Aib-PGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RARDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 15]; o

H-H-Aib-QGTFTSDYSRYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

15 [Compuesto 16];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:

H-H-DSer-QGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

20 [Compuesto 17];

H-HSHGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 18];

H-H-DSer-HGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 19];

25 H-HSPGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

68
68

[Compuesto 20]; o

H-H-DSer-PGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 21];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

29. Un compuesto seleccionado del grupo:

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Octadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-NH₂

[Compuesto 22];

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Hexadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-OH

10 [Compuesto 23]; y

H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(Octadecanoil-isoGlu)-RAKDFIEWLLSA-OH

[Compuesto 24].

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 30. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal o derivado del mismo, en mezcla con un vehículo.

20 31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 30, siendo la composición una composición farmacéuticamente aceptable, y siendo el vehículo un vehículo farmacéuticamente aceptable.

32. Un ácido nucleico aislado que codifica un péptido X-Z como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

25

33. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32.
34. Una célula huésped que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la
5 reivindicación 32 o un vector de acuerdo con la reivindicación 33.
35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para su uso en un procedimiento de tratamiento médico.
- 10 36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para uso en un procedimiento para prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso en un individuo que lo necesite.
- 15 37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para uso en un procedimiento para reducir los niveles de LDL en circulación y/o aumentar la relación de HDL/LDL en un individuo que lo necesite.
- 20 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para uso en un procedimiento de tratamiento de una afección causada o caracterizada por exceso de peso corporal.
- 25 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 para uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de la obesidad, obesidad mórbida, obesidad mórbida previa a cirugía, inflamación asociada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar asociada a obesidad, apnea del

30
71

sueño inducida por obesidad, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, dislipidemia aterógena, aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía coronaria, arteriopatía periférica, ictus o microvasculopatía en un individuo que lo necesite.

5

40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, compuesto que se administra como parte de una terapia de combinación junto con un agente para el tratamiento de la obesidad, dislipidemia, diabetes o hipertensión.

10

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en el que el agente para el tratamiento de obesidad es un agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1, agonista del receptor del péptido YY o análogo del mismo, antagonista del receptor de cannabinoides 1, inhibidor de lipasa, agonista del receptor de melanocortina 4 o antagonista del receptor de hormona concentradora de melanina 1.

15

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, siendo el agente para el tratamiento de hipertensión un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina, bloqueador del receptor de angiotensina II, diurético, beta bloqueador o bloqueador de canal de calcio.

20

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, siendo el agente para el tratamiento de dislipidemia una estatina, un fibrato, una niacina y/o un inhibidor de la absorción de colesterol.

25

71
72

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, siendo el agente para el tratamiento de diabetes metformina, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-IV, una glitazona, un agonista de GLP-1, insulina o un
- 5 análogo de insulina.

RESUMEN

La invención proporciona péptidos análogos de glucagón y su uso para promover la pérdida de peso o prevenir el aumento de peso, y el tratamiento de

5 obesidad o exceso de peso corporal y afecciones asociadas. Los compuestos también pueden usarse para mejorar el control glucémico y/o para el tratamiento de diabetes. Los compuestos pueden mediar su efecto, entre otras cosas, por tener selectividad aumentada para el receptor de GLP-1 en comparación con glucagón humano.

73
74

GRF-FP698197
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Zealand Pharma A/S
Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> Análogos de Glucagón

<130> GRF/FP6854905

<140> PCT/EP2012/076137

<141> 19-12-2012

<150> US 61/579.888

<151> 23-12-2011

<160> 56

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 4

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética: Fórmula I de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> VARIANTE

74
70

GRF-FP698197

- <222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> SITIO
<222> 12, 16, 20, 27, 28
<223> Al menos uno de X12, X16, X20, X27 y X28 es Y; en la que cada Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn; en la que la cadena lateral de al menos una Y está conjugada con un sustituyente lipófilo como se describe en PCT/EP2012/076137.
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa se selecciona de Leu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa se selecciona de Ser e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
- <220>
<221> VARIANTE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa es Ala
- <400> 4

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

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 5
<211> 29

75
70

GRF-FP698197

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula Ia de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa se selecciona de Leu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa se selecciona de Ser e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<400> 5

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

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Ala
20 25

<210> 6
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (16)..(16)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 6

76
77

GRF-FP698197

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 7
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (20)..(20)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 7

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 8
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (24)..(24)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 8

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 9
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

77
78

GRF-FP698197

<220>
<221> SITIO
<222> (24)..(24)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo
<400> 9

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 10
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (27)..(27)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo
<400> 10

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ser Ala
20 25

<210> 11
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (28)..(28)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo
<400> 11

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 12

78
28

GRF-FP698197

<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 1 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (16)..(16)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 12

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 13
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 2 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (20)..(20)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 13

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 14
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 3 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (24)..(24)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

79
40

GRF-FP698197

<400> 14

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 15
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 4 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (24)..(24)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 15

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 5 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (27)..(27)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 16

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ser Ala
20 25

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 6 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>

80
21

GRF-FP698197

<221> SITIO
<222> (28)..(28)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 17

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 18
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula II de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>
<221> SITIO
<222> 12, 16, 17, 20, 24, 27, 28
<223> Al menos uno de x12, x16, x17, x20, x24, x27 y x28 es Y; en la que cada Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn; en la que la cadena lateral de al menos una Y está conjugada con un sustituyente lipófilo como se describe en PCT/EP2012/076137.

<220>
<221> VARIANTE
<222> 12, 20
<223> Xaa12 y/o Xaa20 es Arg

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa se selecciona de Arg, Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa se selecciona de Arg e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Lys, Arg e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma

31
72

GRF-FP698197

independiente
de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa se selecciona de Leu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa se selecciona de Ser e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa es Ala

<400> 18

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

Xaa Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 19
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula IIa de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa se selecciona de Arg e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Arg y Lys

<220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

32
43

GRF-FP698197

<400> 19

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

Xaa Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética: Fórmula Iib de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>

<221> VARIANTE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa se selecciona de Lys, Cys y Orn

<400> 20

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

Xaa Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 21

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

2/3
H

GRF-FP698197

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 22

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 23
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 23

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 24

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 25
<211> 29

34
95

GRF-FP698197

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 25

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 26
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (16)..(16)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 26

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

Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 27
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 27

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

85
A

GRF-FP698197

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 28
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 28

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 29
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 29

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 30
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO

88
J

GRF-FP698197

<222> (17)..(17)

<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 30

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 31

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético: Compuesto 7 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 31

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 32

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético: Compuesto 8 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> SITIO

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es DSer

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 32

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 33

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético: Compuesto 9 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> MOD_RES

87
AD

GRF-FP698197

<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 33

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 34
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 10 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 34

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 35
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 11 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 35

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 36
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

88
J

GRF-FP698197

<223> Péptido sintético: Compuesto 12 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 36

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 37

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético: Compuesto 13 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 37

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 38

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético: Compuesto 14 de PCT/EP2012/076137

<220>

<221> SITIO

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Dser

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 38

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 39

<211> 29

89
90

GRF-FP698197

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 15 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 39

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

Lys Arg Ala Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 16 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 40

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula III de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(3)
<223> Xaa 3 es His o Pro cuando Xaa 2 es Ser o Aib, y Xaa 2 es D-Ser cuando Xaa 3 es Gln

<220>
<221> VARIANTE

90
a1

GRF-FP698197

<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>
<221> SITIO
<222> 12, 16, 17, 20, 24, 27, 28
<223> Al menos uno de X12, X16, X17, X20, X24, X27 y X28 es Y; en la que cada Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn; en la que la cadena lateral de al menos una Y está conjugada con un sustituyente lipófilo como se describe en PCT/EP2012/076137.

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa se selecciona de Arg e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa se selecciona de Leu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa se selecciona de Ser e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa puede estar presente o ausente. Si está presente, Xaa es Ala

<400> 41

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

Xaa Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

91
92

GRF-FP698197

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula IIIa de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa se selecciona de Arg e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa se selecciona de Lys e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<220>
<221> VARIANTE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa se selecciona de Glu e Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn

<400> 42

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

Xaa Arg Ala Xaa Asp Phe Ile Xaa Trp Leu Leu Ser Ala

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética: Fórmula IIIb de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona de Ser, D-Ser y Aib

Página 19

32
93

GRF-FP698197

<220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona de Gln, His y Pro

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa es Y, en la que Y se selecciona de forma independiente de Lys, Cys y Orn
<400> 43

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

Xaa Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 44
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 44

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 45
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 45

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 46
<211> 29
<212> PRT

98
94

GRF-FP698197

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> SITIO

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es DSer

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 46

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 47

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 47

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 48

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> SITIO

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es DSer

<220>

<221> SITIO

<222> (17)..(17)

<223> Resto de Lys con el que puede estar conjugado un sustituyente lipófilo

<400> 48

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

94
95

GRF-FP698197

<210> 49
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 17 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 49

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 50
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 18 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 50

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 51
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 19 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 51

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

9.8
96

GRF-FP698197

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 52
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 20 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 52

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

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

<210> 53
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 21 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> SITIO
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es DSer

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 53

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 54
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 22 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Octadecanoil-isoGlu)

<400> 54

96
97

GRF-FP698197

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 55
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 23 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Hexadecanoil-isoGlu)

<400> 55

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 56
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético: Compuesto 24 de PCT/EP2012/076137

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITIO
<222> (17)..(17)
<223> Lys es Lys(Octadecanoil-isoGlu)

<400> 56

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0063266

Bogotá D.C., Junio 13 de 2014 - 14:09:17

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601660743	13/06/2014	2.772.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
34	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	1.054.000.00
				\$1.054.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/EP2012 1076137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-132618-00000-0000

Fecha: 2014-06-18 16:29:44 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102 (103)

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 13 de 2014 - 14:09:22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0056294

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2014 - 14:16:35

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921174	28/05/2014	4.772.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1/EP2012/076137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-132618-00000-0000

Fecha: 2014-06-18 16:29:44

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 103

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 28 de 2014 - 14:16:37

9/9
100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ZEALAND PHARMA A/S y BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

(72) Inventor(es): **HAMPRECHT, Dieter Wolfgang; TOLBORG, Jakob Lind;
RIBER, Ditte**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/579,888	2011/12/23	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **23/07/2014**

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: **27/06/2013**

Fecha de presentación de la solicitud: **19/12/2012**

No. Publicación: **WO2013/092703A2**

No. de solicitud **PCT/EP2012/076137**

(54) Título: **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN**

(57) Resumen: Un compuesto que tiene la fórmula R1-X-Z-R2 en la que R1 es H, alquilo C1-4, acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo; R2 es OH o NH2; X es un péptido que tiene la fórmula I: His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (I) en la que X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib; X3 se selecciona de Gln, His y Pro; X12 se selecciona de Lys e Y; X16 se selecciona de Glu e Y; X20 se selecciona de Lys e Y; X24 se selecciona de Glu e Y; X27 se selecciona de Leu e Y;

CONTINUA AL RESPALDO

X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente; X29 es Ala o está ausente; en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X27 y X28 es Y; en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys, Cys y Om; en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

(i) Z1, en la que Z1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o

(ii) Z1Z2, en la que Z1 es un resto lipófilo, Z2 es un espaciador y Z1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z2; y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos seleccionados de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Om; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **ZEALAND PHARMA A/S y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

(72) Inventor(es) **HAMPRECHT, Dieter Wolfgang; TOLBORG, Jakob Lind; RIBER, Ditte**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/579,888		2011/12/23		US

(85) Fecha inicio fase nacional: **23/07/2014**

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **27/06/2013** Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: **19/12/2012**

No. de solicitud **PCT/EP2012/076137**

N° publicación: **WO2013/092703 A2**

(54) Título: **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN**

100
101

701
102

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/579,888 (32) Fecha 2011/12/23 (33) País US		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ZEALAND PHARMA A/S y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) HAMPRECHT, Dieter Wolfgang TOLBORG, Jakob Lind RIBER, Ditte (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 23/07/2014 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 19/12/2012 No. de solicitud PCT/EP2012/076137		(87) Publicación Internacional (dd/mm/aa) 27/06/2013 N° publicación: WO2013/092703 A2	
(54) Título: ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN			

Resumen

Un compuesto que tiene la fórmula
R1-X-Z-R2
en la que
R1 es H, alquilo C1-4, acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo;
R2 es OH o NH2;
X es un péptido que tiene la fórmula I:
His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (I)
en la que
X2 se selecciona de Ser, D-Ser y Aib;
X3 se selecciona de Gln, His y Pro;
X12 se selecciona de Lys e Y
X16 se selecciona de Glu e Y;
X20 se selecciona de Lys e Y;
X24 se selecciona de Glu e Y;
X27 se selecciona de Leu e Y;
X28 se selecciona de Ser e Y o está ausente;
X29 es Ala o está ausente;
en la que al menos uno de X12, X16, X17, X20, X27 y X28 es Y;
en la que cada resto Y está seleccionado de forma independiente de Lys, Cys y Orn;
en la que la cadena lateral de al menos un resto de aminoácido Y está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:
(i) Z1, en la que Z1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de Y; o
(ii) Z1Z2, en la que Z1 es un resto lipófilo, Z2 es un espaciador y Z1 está conjugado con la cadena lateral de Y mediante Z2;
y Z está ausente o es una secuencia de 1 a 20 unidades de aminoácidos seleccionados de forma independiente del grupo constituido por Ala, Leu, Ser, Thr, Tyr, Cys, Glu, Lys, Arg, Dbu, Dpr y Orn;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



No. 14-132618- -00000-0000

Fecha: 2014-06-18 16:29:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐

Indicación que se solicita una pat

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐