

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-054865- -00000-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171



Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004197- -00016-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 171

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

DIVISION EXP. 12 - 004.197

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS**

51. CLASIFICACION

INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE : **ZEALAND PHARMA A/S**

DOMICILIO: **GLOSTRUP, DINAMARCA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.,



No. 15-054865- -00000-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004197- -00016-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 171

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ Divi

- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

Nombre o denominación / Nombre o razón social
ZEALAND PHARMA A/S

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
DINAMARCA	Smedeland 36 DK-2600	GLOSTRUP
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

19.270.955

43.308 C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		BOGOTA D.C.,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
mde@mdelaw.com	2444938	2444096

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente **12 - 004.197**

De: _____
A: _____

FUSION

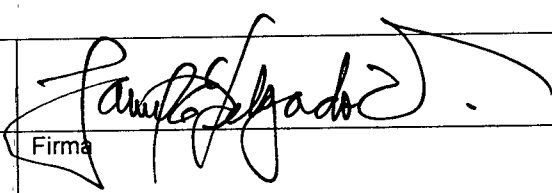
Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No _____ Fecha DD / MM / AA _____

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación **VER EXP. 12-004.197**
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	Firma
C.C 19.270.955	Tarjeta Profesional 43.308 C.S.J.

DIVISION EXP. 12 – 004.197

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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/DK2010/000099	Fecha 24/06/2010
Publicación Internacional No.		WO2011/006497 A1	Fecha 20/01/2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS			
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]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Smedeland 36 DK-2600			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
GLOSTRUP			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
		DINAMARCA	
PAÍS DE RESIDENCIA			
DINAMARCA			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RIBER,		Ditte	DK
2. MEIER,		Eddi	DK
3. DAUGAARD,		Jens, Rosengren	DK
4. SKOVGAARD,		Marie	DK
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. DINAMARCA		BRØNSHØJ	Degnemose Allé 64 DK-2700
2. DINAMARCA		VÆRLØSE	Bringebakken 88 DK-3500
3. DINAMARCA		VIRUM	Bakkevej 6 DK-2830
4. DINAMARCA		COPENHAGEN Ø	Strandvejen 75A, 3. th. DK-2100
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	
BOGOTA D.C.,		mde@mde.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	09251780.4
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		US	61/225,080
3. OFICINA EUROPEA DE PATENTES		EP	10157240.2
4. DINAMARCA		DK	PA 2010 00412
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			13/07/2009
			13/07/2009
			22/03/2010
			10/05/2010

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

Solicitud Internacional en castellano modificada

1.

☒ Descripción

N° de folios: 94

2.

☒ Reivindicaciones

N° Reivindicaciones: 4

3.

☒ Dibujos y/o figuras

N° folios: 13

4.

☒ Resumen.

5.

☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.

6.

☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.

7.

☐ Arte final 12 x 12.

8.

☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9.

☒ Poderes, si fuera el caso.

VER EXP. 12-004.197

10.

☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.

VER EXP. 12-004.197

11.

☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.

12.

☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.

13.

Reducción de tasas

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ 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.

PI02-F06 vr4 (2012-04-19)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
5. TOLBORG,		Jakob, Lind	DK	
6. KAMPEN,		Gita	DK	
7. BÆK,		Camilla, Ærteberg	DK	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
Bispevangen 35 DK-2750 Gærdebuen 18 DK-2850 Kirkeltevej 18 DK-3450		BALLERUP NÆRUM ALLERØD		DINAMARCA DINAMARCA DINAMARCA
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				

ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a análogos de glucagón acilados y a su
5 uso médico, por ejemplo, en el tratamiento de obesidad y diabetes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La obesidad y la diabetes son problemas de salud que están
aumentando globalmente y que están asociados a diversas enfermedades,
particularmente a enfermedad cardiovascular (CVD), apnea obstructiva del
10 sueño, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias periféricas,
complicaciones microvasculares y osteoartritis.

Mundialmente hay 246 millones de personas con diabetes, y se estima
que en 2025 380 millones tendrán diabetes. Muchos tienen factores de riesgo
cardiovasculares adicionales que incluyen LDL y triglicéridos altos/aberrantes y
15 HDL bajo.

La enfermedad cardiovascular representa aproximadamente el 50% de
la mortalidad en personas con diabetes y las tasas de morbilidad y mortalidad
relacionadas con la obesidad y la diabetes ponen de relieve las necesidades
médicas de opciones de tratamiento eficaces.

20 El pre-proglucagón es un polipéptido precursor de 158 aminoácidos que
se procesa de forma diferente en los tejidos para formar varios péptidos
derivados del proglucagón estructuralmente relacionados que incluyen

glucagón (Glu), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), péptido 2 similar al glucagón (GLP-2) y oxintomodulina (OXM). Estas moléculas participan en una amplia variedad de funciones fisiológicas que incluyen homeostasis de la glucosa, secreción de insulina, vaciamiento gástrico y crecimiento intestinal, además de la regulación de la ingesta de alimentos.

El glucagón es un péptido de 29 aminoácidos que se corresponde con los aminoácidos 53 a 81 del pre-proglucagón 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 de 29 aminoácidos completa del glucagón con una extensión del extremo carboxi de octapéptidos (aminoácidos 82 a 89 de pre-proglucagón que tiene la secuencia Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala y llamada "péptido 1 interviniente" o IP-1; por tanto, la secuencia completa de la oxintomodulina humana es 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 principal fragmento biológicamente activo del GLP-1 se produce como un péptido amidado en el extremo C de 30 aminoácidos que se corresponde con los aminoácidos 98 a 127 del pre-proglucagón

El glucagón ayuda a mantener el nivel de glucosa en la sangre uniéndose a receptores de glucagón sobre hepatocitos, haciendo que el hígado libere glucosa, almacenada en forma de glucógeno, por glucogenolisis. Como

estos almacenamientos se agotan, el glucagón estimula al hígado para sintetizar glucosa adicional por gluconeogénesis. Esta glucosa se libera en la circulación sanguínea, previniendo el desarrollo de hipoglucemia. Adicionalmente, se ha demostrado que el glucagón aumenta la lipólisis y disminuye el peso corporal.

El GLP-1 disminuye niveles elevados de glucosa en sangre mejorando la secreción de insulina estimulada por glucosa y promueve la pérdida de peso disminuyendo principalmente la ingesta de alimentos.

La oxintomodulina es liberada en la sangre en respuesta a la ingestión de alimentos y en proporción al contenido de calorías de la comida. El mecanismo de acción de la oxintomodulina no es bien entendido. En particular, no se sabe si los efectos de la hormona están mediados exclusivamente por el receptor del glucagón y el receptor de GLP-1, o por uno o más receptores sin identificar hasta ahora.

Se ha mostrado que otros péptidos se unen y activan tanto el receptor de glucagón como de GLP-1 (Hjort y col., Journal of Biological Chemistry, 269, 30121-30124, 1994) y suprimen el aumento de peso corporal y reducen la ingestión de alimentos (documentos WO 2006/134340; WO 2007/100535; WO 2008/101017, WO 2008/152403, WO 2009/155257 y WO 2009/155258).

Se ha mostrado que la estabilización de péptidos proporciona un mejor perfil farmacocinético para varios fármacos. En particular, se ha mostrado que la adición de uno o más grupos polietilenglicol (PEG) o acilo prolonga la

semivida de péptidos tales como GLP-1 y otros péptidos con corta estabilidad en plasma.

En los documentos WO 00/55184A1 y WO 00/55119 se desvelan procedimientos para la acilación de una gama de péptidos, en particular GLP-1.

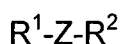
- 5 Madsen y col. (J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-6132) describen GLP-1 acilados en la posición 20 (liraglutida) y proporcionan datos sobre su estabilidad.

- También se ha mostrado que la estabilización de OXM por PEGilación y la acilación del extremo C mejoran el perfil farmacocinético de análogos seleccionados en los documentos WO2007/100535, WO08/071972 y en
10 Endocrinology 2009, 150(4), 1712-1721 por Druce, M R y col.

Se ha mostrado recientemente que la PEGilación de análogos de glucagón tiene un efecto significativo sobre el perfil farmacocinético de los compuestos probados (documento WO2008/101017), pero que también interfiere con la potencia de estos compuestos.

15 RESUMEN DE LA INVENCION

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;

- 20 R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula I

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

Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-X28-Ala-X30; (I)

en la que

X2 se selecciona de Aib o Ser;

X12 se selecciona de Lys, Arg y Leu;

5 X16 se selecciona de Arg y X;

X17 se selecciona de Arg y X;

X20 se selecciona de Arg, His y X;

X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y X;

10 X27 se selecciona de Leu y X;

X28 se selecciona de Arg y X;

X30 es X o está ausente;

en la que al menos uno de X16, X17, X20, X24, X27, X28 y X30 es X;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que

15 consiste en Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr y Orn;

en la que la cadena lateral de al menos un residuo X 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 X; o

20 (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 X mediante Z^2 ;

con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK(hexadecanoil- γ -

Glu)-AAHDFVEWLLRA.

X30 puede estar presente o ausente. En aquellas realizaciones en las que X30 está presente, puede ser deseable que sea Lys.

En ciertas realizaciones, cualquier residuo X, y especialmente cualquier
5 residuo X que esté conjugado con un sustituyente lipófilo, se selecciona independientemente de Lys, Glu o Cys.

En ciertas realizaciones,

X16 se selecciona de Glu, Lys y Ser;

X17 se selecciona de Lys y Cys;

10 X20 se selecciona de His, Lys, Arg y Cys;

X24 se selecciona de Lys, Glu y Ala;

X27 se selecciona de Leu y Lys; y/o

X28 se selecciona de Ser, Arg y Lys.

Combinaciones específicas de residuos que pueden estar presentes en
15 el péptido de fórmula I incluyen las siguientes:

X2 es Aib y X17 es Lys;

X2 es Aib y X17 es Cys;

X2 es Aib y X20 es Cys;

X2 es Aib y X28 es Lys;

20 X12 es Arg y X17 es Lys;

X12 es Leu y X17 es Lys;

X12 es Lys y X20 es Lys;

- X12 es Lys y X17 es Lys;
X16 es Lys y X17 es Lys;
X16 es Ser y X17 es Lys;
X17 es Lys y X20 es Lys;
5 X17 es Lys y X21 es Asp;
X17 es Lys y X24 es Glu;
X17 es Lys y X27 es Leu;
X17 es Lys y X27 es Lys;
X17 es Lys y X28 es Ser;
10 X17 es Lys y X28 es Arg;
X20 es Lys y X27 es Leu;
X21 es Asp y X27 es Leu;
X2 es Aib, X12 es Lys y X16 es Ser;
X12 es Lys, X17 es Lys y X16 es Ser;
15 X12 es Arg, X17 es Lys y X16 es Glu;
X16 es Glu, X17 es Lys y X20 es Lys;
X16 es Ser, X21 es Asp y X24 es Glu;
X17 es Lys, X24 es Glu y X28 es Arg;
X17 es Lys, X24 es Glu y X28 es Lys;
20 X17 es Lys, X27 es Leu y X28 es Ser;
X17 es Lys, X27 es Leu y X28 es Arg;
X20 es Lys, X24 es Glu y X27 es Leu;

X20 es Lys, X27 es Leu y X28 es Ser;

X20 es Lys, X27 es Leu y X28 es Arg;

X16 es Ser, X20 es His, X24 es Glu y X27 es Leu;

X17 es Lys, X20 es His, X24 es Glu y X28 es Ser;

5 X17 es Lys, X20 es Lys, X24 es Glu y X27 es Leu; o

X17 es Cys, X20 es Lys, X24 es Glu y X27 es Leu.

Puede ser deseable que el péptido de fórmula I contenga sólo un aminoácido del tipo que va a derivatizarse mediante la adición del sustituyente lipófilo. Por ejemplo, el péptido puede contener sólo un residuo Lys, sólo un
10 residuo Cys o sólo un residuo Glu para el sustituyente lipófilo que va a conjugarse con ese residuo.

Los compuestos de la invención pueden llevar uno o más puentes intramoleculares dentro de la secuencia de péptidos de fórmula I. Cada uno de tales puentes se forma entre las cadenas laterales de dos residuos de
15 aminoácidos de fórmula I que normalmente están separadas por tres aminoácidos en la secuencia lineal de aminoácidos (es decir, entre el aminoácido A y el aminoácido A+4).

Más particularmente, el puente puede formarse entre las cadenas laterales de los pares de residuos 16 y 20, 17 y 21, 20 y 24 ó 24 y 28. Las dos
20 cadenas laterales pueden ligarse entre sí mediante interacciones iónicas, o por enlaces covalentes. Por tanto, estos pares de residuos pueden comprender cadenas laterales opuestamente cargadas con el fin de formar un puente salino

por interacciones iónicas. Por ejemplo, uno de los residuos puede ser Glu o Asp, mientras que el otro puede ser Lys o Arg. Los emparejamientos de Lys y Glu y Lys y Asp también pueden reaccionar para formar un anillo de lactama.

Ejemplos de pares adecuados de residuos en las posiciones 16 y 20

5 incluyen:

- X16 es Glu y X20 es Lys;
- X16 es Glu y X20 es Arg;
- X16 es Lys y X20 es Glu; y
- X16 es Arg y X20 es Glu.

10 Ejemplos de pares adecuados de residuos en las posiciones 17 y 21

incluyen:

- X17 es Arg y X21 es Glu;
- X17 es Lys y X21 es Glu;
- X17 es Arg y X21 es Asp; y

15 X17 es Lys y X21 es Asp.

Ejemplos de pares adecuados de residuos en las posiciones 20 y 24

incluyen:

- X20 es Glu y X24 es Lys;
- X20 es Glu y X24 es Arg;
- 20 X20 es Lys y X24 es Glu; y
- X20 es Arg y X24 es Glu.

Ejemplos de pares adecuados de residuos en las posiciones 24 y 28

incluyen:

X24 es Glu y X28 es Lys;

X24 es Glu y X28 es Arg;

X24 es Lys y X28 es Glu; y

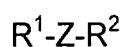
5 X24 es Arg y X28 es Glu.

El emparejamiento de Lys y Glu, por ejemplo, para formar un anillo de lactama puede ser particularmente deseable, especialmente entre las posiciones 24 y 28.

Por tanto, será evidente que un residuo que participa en un puente
10 intramolecular no puede derivatizarse con un sustituyente lipófilo. Por tanto, si un residuo X participa en un puente intramolecular, al menos uno de los otros residuos X está conjugado con un sustituyente o sustituyentes lipófilos.

Sin desear ceñirse a ninguna teoría particular, se cree que tales puentes intramoleculares estabilizan la estructura de hélice alfa de la molécula y así
15 aumentan la potencia y/o selectividad en el receptor de GLP-1 y posiblemente también en el receptor de glucagón.

El compuesto puede tener la fórmula:



en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula Ila

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IIa)

en la que

X12 se selecciona de Lys, Arg y Leu;

5 X16 se selecciona de Ser y X;

X17 es X;

X20 se selecciona de His y X;

X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y Glu;

10 X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Glu, Lys y Cys;

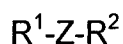
en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

15 (i) Z^1 en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de X; 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 X mediante Z^2 .

Alternativamente, el compuesto puede tener la fórmula:

20



en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IIb

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IIb)

5 en la que

X12 se selecciona de Lys, Arg y Leu;

X16 se selecciona de Ser y X;

X17 es X;

X20 se selecciona de His y X;

10 X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y Glu;

X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Glu, Lys y Cys;

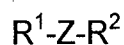
15 en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

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

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

con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

El compuesto puede tener la fórmula:



en la que

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

5 R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IIIa

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IIIa)

en la que

10 X12 se selecciona de Lys y Arg;

X17 es X;

X20 se selecciona de His y X;

X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y Glu;

15 X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente de Glu, Lys y Cys;

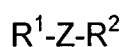
en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

20 (i) Z^1 en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de X; 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 X mediante Z².

Alternativamente, el compuesto puede tener la fórmula:



en la que

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

R² es OH o NH₂;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IIIb

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-
Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IIIb)

10 en la que

X12 se selecciona de Lys o Arg;

X17 es X;

X20 se selecciona de His y X;

X21 se selecciona de Asp y Glu;

15 X24 se selecciona de Ala y Glu;

X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente de Glu, Lys y Cys;

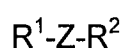
en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un

20 sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

(i) Z¹ en la que Z¹ es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de X; 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 X mediante Z^2 ; con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

5 El compuesto puede tener 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 ;

10 y Z es un péptido que tiene la fórmula IVa

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-His-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IVa)

en la que

X12 se selecciona de Lys y Arg;

15 X17 es X;

X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y Glu;

X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

en la que X se selecciona del grupo que consiste en Glu, Lys y Cys;

20 y en la que la cadena lateral de X 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 X; 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 X mediante Z^2 .

Alternativamente el compuesto puede tener 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 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IVb

10 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-His-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala; (IVb)

en la que

X12 se selecciona de Lys y Arg;

X17 es X;

15 X21 se selecciona de Asp y Glu;

X24 se selecciona de Ala y Glu.

X28 se selecciona de Ser, Lys y Arg;

en la que X se selecciona del grupo que consiste en Glu, Lys y Cys;

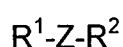
y en la que la cadena lateral de X está conjugada con un sustituyente lipófilo

20 que tiene la fórmula:

(i) Z^1 en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de X; 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 X mediante Z^2 ;
con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

5 Alternativamente el compuesto puede tener 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 ;

10 y Z es un péptido que tiene la fórmula V

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Ala-Ala-His-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-X₂₈; (V)

en la que

X₂₈ es Ser o está ausente;

15 X₁₇ es X

en la que X se selecciona del grupo que consiste en Glu, Lys y Cys;

y en la que la cadena lateral de X 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 X; o

20

(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 X mediante Z^2 .

En ciertas realizaciones de la invención, el péptido de fórmula I puede tener la secuencia:

- HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDKKAHDFVEWLLRA;
5 HSQGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLKRA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLKA;
HSQGTFTSDYSRYLDSKAAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSLYLDSKAAHDFVEWLLRA;
10 HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRAK;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSAK
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLKSA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVKWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDSCAAHDFVEWLLRA;
15 HSQGTFTSDYSKYLDSCAAHDFVEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAACDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDKSAHDFVEWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSAK;
20 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAARDFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA;

- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLKA
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVAWLLSA
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVAWLLKA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKKAHDFVAWLLRA;
5 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDSKAAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVKWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSLYLDSKAAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSCAAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAACDFVEWLLRA;
10 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK()KAAE()DFVEWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVE()WLLK()A
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAK()DFVE()WLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK()AAHE()FVEWLLKA; o
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKOAAKEOFVEWLLRA.
15 En ciertas realizaciones, estos péptidos pueden llevar un sustituyente
lipófilo en la posición marcada con “*” del siguiente modo:
HSQGTFTSDYSKYLDS-K*-AAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLD-K*-KAAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-K*-DFVEWLLRA;
20 HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K*-RA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K*-A;
HSQGTFTSDYSRYLDS-K*-AAHDFVEWLLRA;

- HSQGTFTSDYSLYLDK*-AAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWLLRA-K*;
HSQGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWLLSA-K*;
HSQGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWL-K*-SA;
5 HSQGTFTSDYSKYLDKAAHDFV-K*-WLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDK*-AAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDK*-AAHDFVEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDKAA-C*-DFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDK*-SAAHDFVEWLLRA;
10 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*-AAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWLLSA-K*;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*-AARDFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAA-K*-DFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWLL-K*-A;
15 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*-AAHDFVEWLLKA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*-AAHDFVEWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAA-K*-DFVAWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAAHDFVAWLL-K*-A;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK*-KAAHDFVAWLLRA;
20 H-Aib-QGTFTSDYSRYLDK*-AAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKAAHDFV-K*-WLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSLYLDK*-AAHDFVEWLLSA;

- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-C*-AAHDFVEWLLSA;
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-C*-DFVEWLLRA;
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-S*-KAAHDFVEWLLSA;
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK()K*AAE()DFVEWLLRA;
 5 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK*AAHDFVE()WLLK()A;
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK*AAK()DFVE()WLLRA;
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK()AAHE()FVEWLLK*A; o
 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK()AAK*E()FVEWLLRA.

Los residuos marcados con “()” participan en un enlace intramolecular tal
 10 como un anillo de lactama.

La(s) cadena(s) lateral(es) de uno o más de los residuos X están
 conjugadas con un sustituyente lipófilo. Por ejemplo, una cadena lateral de un
 residuo X puede conjugarse con un sustituyente lipófilo. Alternativamente, dos,
 o incluso más de dos, cadenas laterales de residuos X pueden conjugarse con
 15 un sustituyente lipófilo.

Por ejemplo, al menos uno de X16, X17, X20 y X28 puede conjugarse
 con un sustituyente lipófilo. En tales casos, X30 puede estar ausente. Si X30
 está presente, está normalmente conjugado con un sustituyente lipófilo.

Por tanto, el compuesto puede tener sólo un sustituyente lipófilo, en la
 20 posición 16, 17, 20, 24, 27, 28 ó 30, preferentemente en la posición 16, 17 ó
 20, particularmente en la posición 17.

Alternativamente, el compuesto puede tener exactamente dos

sustituyentes lipófilos, cada uno en una de las posiciones 16, 17, 20, 24, 27, 28 ó 30. Preferentemente, uno o ambos sustituyentes lipófilos están presentes en una de las posiciones 16, 17 ó 20.

Por tanto, el compuesto puede tener sustituyentes lipófilos en las
5 posiciones 16 y 17, 16 y 20, 16 y 24, 16 y 27, 16 y 28 ó 16 y 30; en 17 y 20, 17 y 24, 17 y 27, 17 y 28 ó 17 y 30; en 20 y 24, 20 y 27, 20 y 28 ó 20 y 30; en 24 y 27, 24 y 28 ó 24 y 30; en 27 y 28 ó 27 y 30; o en 28 y 30.

En todavía otras realizaciones, el compuesto puede tener uno o más sustituyentes lipófilos adicionales (dando tres o más en total) en otras
10 posiciones seleccionadas de las posiciones 16, 17, 20, 24, 27, 28 ó 30. Sin embargo, puede ser deseable que un máximo de dos posiciones se derivaticen de esta forma.

Z^1 puede comprender una cadena de hidrocarburo que tiene 10 a 24 átomos de C, por ejemplo, 10 a 22 átomos de C, por ejemplo, 10 a 20 átomos
15 de C. Puede tener al menos 11 átomos de C y/o 18 átomos de C o menos. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburo puede contener 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18 átomos de carbono. Por tanto, Z^1 puede ser un resto dodecanoílo, 2-butiloctanoílo, tetradecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo o eicosanoílo.

20 Independientemente, cuando está presente, Z^2 puede ser o comprender uno o más residuos de aminoácidos. Por ejemplo, Z^2 puede ser un residuo γ -Glu, Glu, β -Ala o ϵ -Lys, o un resto 4-aminobutanoílo, 8-aminooctanoílo o 8-

amino-3,6-dioxaoctanoílo.

Ciertas combinaciones de Z^1 y Z^2 son dodecanoil- γ -Glu, hexadecanoil- γ -Glu, hexadecanoil-Glu, hexadecanoil-[3-aminopropanoílo], hexadecanoil-[8-aminooctanoílo], hexadecanoil- ϵ -Lys, 2-butiloctanoil- γ -Glu, octadecanoil- γ -Glu y
5 hexadecanoil-[4-aminobutanoílo].

En realizaciones particulares, Z tiene la fórmula:

- HSQGTFTSDYSKYLD-K(hexadecanoil- γ -Glu)-KAAHDFVEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K(hexadecanoil- γ -Glu)-RA;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-K(hexadecanoil- γ -Glu)-DFVEWLLRA;
10 HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(hexadecanoil- γ -Glu)-A;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AARDFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(hexadecanoil- γ -Glu)-A;
15 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVE()WLLK()A;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLKA;
HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K(hexadecanoil- γ -Glu)-DFVAWLLRA;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(dodecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
20 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[3-aminopropanoílo])-
AAHDFVEWLLSA;

- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[8-aminooctanoil])-AAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- ϵ -Lys)-AAHDFVEWLLSA;
- HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil)-AAHDFVEWLLSA;
- 5 HSQGTFTSDYSKYLDS-K(octadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
- HSQGTFTSDYSKYLDS-K([2-butiloctanoil]- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
- HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[4-aminobutanoil])-AAHDFVEWLLSA;
- HSQGTFTSDYSKYLDS-K(octadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
- HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-E)-AAHDFVEWLLSA;
- 10 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil)-AAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(octadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K([2-butiloctanoil]- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[4-aminobutanoil])-AAHDFVEWLLSA;
- 15 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(octadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA; o
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-E)-AAHDFVEWLLSA.

Los residuos marcados con “()” participan en un enlace intramolecular, tal como un anillo de lactama.

En otra realización, Z tiene la fórmula:

- 20 H-Aib-QGTFTSDYS-K(hexadecanoil-isoGlu)-YLD SKAAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K(hexadecanoil-isoGlu)-KAAHDFVEWLLSA;
- H-Aib-QGTFTSDYSKYLD SKAA-K(hexadecanoil-isoGlu)-DFVEWLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFV-K(hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoLys)-AARDFVAWLLRA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAKDFVEWLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA;

5 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHEFVEWLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAEDFVEWLLSA;

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA.

En otro aspecto, Z tiene la fórmula:

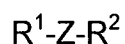
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLS;

10 H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLL;

En todavía otro aspecto, Z tiene la fórmula:

H-Aib-EGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA;

La invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



15 en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula I

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

20 Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-X28-Ala-X30;

en la que

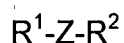
X2 es Aib o Ser;

- X12 se selecciona de Lys, Arg o Leu;
- X16 es Arg o X;
- X17 es Arg o X;
- X20 es Arg, His o X;
- 5 X21 es Asp o Glu;
- X24 es Ala o X;
- X27 es Leu o X;
- X28 es Arg o X;
- X30 es X o está ausente;
- 10 y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr y Orn;
- en la que la cadena lateral de al menos un residuo X 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
- 15 lateral de X; 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 X mediante Z^2 ;
- con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA.
- 20 X30 puede estar presente o ausente. En aquellas realizaciones en las que X30 está presente, puede ser deseable que sea Lys.

En ciertas realizaciones, cualquier residuo X, y especialmente cualquier

residuo X que esté conjugado con un sustituyente lipófilo, se selecciona independientemente de Lys, Glu o Cys.

El compuesto puede tener la fórmula:



5 en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IIa

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Ala-

10 Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

en la que

X12 se selecciona de Lys, Arg o Leu;

X16 es Ser o X;

X17 es X;

15 X20 es His o X;

X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu;

X28 es Ser, Lys o Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que

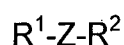
20 consiste en Glu, Lys, o Cys;

en la que la cadena lateral de al menos un residuo X 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 X; 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 X mediante Z^2 .

5 Alternativamente, el compuesto puede tener la fórmula:



en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

10 y Z es un péptido que tiene la fórmula IIb

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

en la que

X12 se selecciona de Lys, Arg o Leu;

15 X16 es Ser o X;

X17 es X;

X20 es His o X;

X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu;

20 X28 es Ser, Lys o Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Glu, Lys o Cys;

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

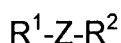
(i) Z^1 en la que Z^1 es un resto lipófilo conjugado directamente con la cadena lateral de X; o

5 (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 X mediante Z^2 ;

con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

El compuesto puede tener la fórmula:

10



en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IIIa

15 His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

en la que

X12 se selecciona de Lys o Arg;

X17 es X;

20 X20 es His o X;

X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu;

X28 es Ser, Lys o Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente de Glu, Lys o Cys;

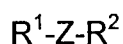
en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un

5 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 X; 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 X mediante Z^2 .

10 Alternativamente el compuesto puede tener 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 ;

15 y Z es un péptido que tiene la fórmula IIIb

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

en la que

X12 se selecciona de Lys o Arg;

20 X17 es X;

X20 es His o X;

X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu;

X28 es Ser, Lys o Arg;

y en la que cada residuo X se selecciona independientemente de Glu, Lys o Cys;

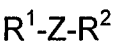
5 en la que la cadena lateral de al menos un residuo X está conjugada con un sustituyente lipófilo que tiene la fórmula:

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

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

con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

El compuesto puede tener la fórmula:



15 en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IVa

His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-

20 Ala-His-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

en la que

X12 se selecciona de Lys o Arg;

X17 es X;

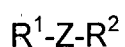
X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu;

X28 es Ser, Lys o Arg;

- 5 en la que X se selecciona del grupo que consiste en Glu, Lys o Cys;
y en la que la cadena lateral de X 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 X; o
- 10 (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 X mediante Z^2 .

Alternativamente el compuesto puede tener la fórmula:



en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula IVb

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-Asp-Ser-X17-Ala-Ala-His-X28-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Leu-X28-Ala;

- 20 en la que

X12 se selecciona de Lys o Arg;

X17 es X;

X21 es Asp o Glu;

X24 es Ala o Glu

X28 es Ser, Lys o Arg;

en la que X se selecciona del grupo que consiste en Glu, Lys o Cys;

5 y en la que la cadena lateral de X 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 X; o

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

con la condición de que Z no sea HSQGTFTSDYSKYLDK-K(hexadecanoil- γ -Glu))-AAHDFVEWLLRA.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto como se define en este documento, o una sal o
15 derivado del mismo, en mezcla con un vehículo. En realizaciones preferidas, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. La sal puede ser una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto, por ejemplo, una sal de acetato o de cloruro.

20 Los compuestos descritos se usan en prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso. Por "prevenir" se indica inhibir o reducir el aumento de peso cuando se compara con la ausencia de tratamiento, y no

implica necesariamente el cese completo del aumento de peso. Los péptidos pueden producir una disminución en la ingesta de alimentos y/o aumento del gasto de energía, produciendo el efecto observado sobre el peso corporal. Independientemente de su efecto sobre el peso corporal, los compuestos de la invención pueden tener un efecto beneficioso sobre los niveles de glucosa en circulación, tolerancia a la glucosa y/o sobre los niveles de colesterol en circulación, pudiendo reducir los niveles de LDL en circulación y aumentando así la relación HDL/LDL. Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para terapia directa o indirecta de cualquier afección producida o caracterizada por peso corporal excesivo, tal como el tratamiento y/o la prevención de obesidad, obesidad mórbida, inflamación ligada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar ligada a obesidad, apnea del sueño inducida por obesidad. También pueden usarse para el tratamiento de prediabetes, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, hipertensión o dislipidemia aterogénica (o una combinación de dos o más de estos factores de riesgo metabólicos), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias periféricas, accidente cerebrovascular y enfermedad microvascular. Sus efectos en estas afecciones pueden resultar de o asociarse a su efecto sobre el peso corporal, o pueden ser independientes de los mismos.

Por tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de una afección como se ha descrito anteriormente

en un individuo en necesidad del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento médico, particularmente para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección como se ha descrito
5 anteriormente.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección como se ha descrito anteriormente.

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

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

15 Por tanto, el compuesto de la invención (o la sal del mismo) puede usarse en combinación con un agente antidiabético que incluye, pero no se limita a, metformina, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-IV, una glitazona o insulina. En una realización preferida, el compuesto o la sal del mismo se usa en combinación con insulina, inhibidor de DPP-IV, sulfonilurea o
20 metformina, particularmente sulfonilurea o metformina, para conseguir el control glucémico adecuado. En una realización incluso más preferida, el compuesto o la sal del mismo se usa en combinación con una metformina, una

sulfonilurea, insulina o un análogo de insulina para conseguir el control glucémico adecuado. Ejemplos de análogos de insulina incluyen, pero no se limitan a, Lantus, Novorapid, Humalog, Novomix, Actraphane HM, Levemir y Apidra.

- 5 El compuesto o la sal del mismo puede usarse adicionalmente en combinación con un agente contra la obesidad que incluye, pero no se limita a, un agonista del receptor 1 del péptido similar al glucagón, péptido YY o análogo del mismo, antagonista del receptor 1 de cannabinoides, inhibidor de la lipasa, agonista del receptor 4 de la melanocortina o antagonista del receptor 1 de la
- 10 hormona concentrante de melanina.

El compuesto o la sal del mismo puede usarse adicionalmente en combinación con un agente antihipertensivo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueante del receptor de angiotensina II, diurético, beta-bloqueante o bloqueante de canales de calcio.

- 15 El compuesto o la sal del mismo puede usarse en combinación con un agente antilipídico que incluye, pero no se limita a, una estatina, un fibrato, una niacina o un inhibidor de la absorción de colesterol.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 20 **Figura 1.** Perfil farmacocinético del Compuesto 13 después de la administración subcutánea (s.c.) a ratones a una dosis de 100 nmol/kg.

Figura 2. Efecto de la administración s.c. durante 21 días del Compuesto 11 (10 nmol/kg) sobre la tolerancia a la glucosa oral en ratones C57BL/6J

alimentados con alto contenido de grasas a largo plazo. Los datos se muestran como media $\pm$ EEM.

Figura 3. Se trataron ratones diabéticos (db/db) con vehículo o el Compuesto 7 (12,7 nmol/kg) durante 4 semanas y se determinó la HbA1c (nota de aplicación de Cobas[®]: A1C-2) en muestras de sangre completa (20 μ l) recogidas de los ratones tratados. El Δ HbA1c (%) se calculó para cada ratón restando su HbA1c (%) al principio del tratamiento de HbA1c (%) a las 4 semanas. Δ HbA1c (%) de ratones db/db tratados durante 4 semanas con vehículo = 100%. * (P = 0,03, prueba de la t de Student).

Figura 4. Efecto de la administración s.c. durante 21 días del Compuesto 11 sobre el peso corporal en ratones C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas a largo plazo. Los datos se muestran como media $\pm$ EEM.

Figura 5. Se trataron ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO) con vehículo o el Compuesto 7 (12,7 nmol/kg) durante 4 semanas y el plasma se preparó a partir de las muestras de sangre recogidas. El colesterol total se determinó en cada muestra de sangre (Cobas[®]; nota de aplicación CHOL2). *** (P < 0,0001, prueba de la t de Student). Los datos se muestran como media $\pm$ EEM.

Figura 6. Se trataron ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO) con vehículo o el Compuesto 7 (12,7 nmol/kg) y el plasma se preparó a partir de las muestras de sangre recogidas. El colesterol LDL y HDL se determinó en cada muestra de sangre (Cobas[®]; notas de aplicación HDLC3 y LDL_C). *** (P <

0,0001, prueba de la t de Student). Los datos se muestran como media $\pm$ EEM.

Figura 7. Efecto de la administración s.c. de agonistas de GluGLP-1 sobre el aumento de peso corporal en ratones C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas. Los datos son media $\pm$ EEM. Línea negra: vehículo (PBS), línea

5 gris: dosis baja (0,5 nmol/kg), línea discontinua: dosis alta (5 nmol/kg).

Figura 8. Efecto de la administración s.c. única del Compuesto 7 sobre la tolerancia a la glucosa oral 2, 4, 6, 8, 10 y 12 h después de la dosificación a ratones C57BL/6J alimentados con dieta con alto contenido en grasas. Los datos se expresan como media $\pm$ EEM.

10 **Figura 9.** Efecto de la administración s.c. del Compuesto 7 y exendina-4 sobre la ingesta de alimentos/peso corporal en ratones C57BL/6J delgados jóvenes. Los datos son media $\pm$ EEM. $\ast=p < 0,05$ frente a vehículo delgado joven. Los datos se expresan como media $\pm$ EEM.

Figura 10. Efecto de la administración s.c. del Compuesto 7 y exendina-4
15 sobre la ingesta de alimentos/peso corporal acumulado en ratones C57BL/6J obesos viejos. Los datos son media $\pm$ EEM. $\ast=p < 0,05$ frente a ratón obeso viejo. Los datos se expresan como media $\pm$ EEM.

Figura 11. Efecto de la administración s.c. de vehículo, exendina-4 (10 nmol/kg) y el Compuesto 11 (10 nmol/kg) sobre la concentración de lípidos en
20 plasma en ratones C57BL/6J obesos viejos. Los datos son media $\pm$ EEM.

Figura 12. Se trataron ratones dos veces al día s.c. con el Compuesto 1 y el Compuesto 11 (a dos dosis: 0,5 y 5 nmol/kg) o vehículo durante 2 semanas. En

el día del sacrificio, el hígado se expuso y se pesó. El compuesto 1 aumentó significativamente la "relación de peso del hígado/peso corporal" a la dosis alta. El Compuesto 11 no afectó la "relación de peso del hígado/peso corporal" a las dos dosis (0,5 y 5 nmol/kg). El Compuesto 1 es un agonista de GluGLP-1 dual no acilado y el Compuesto 11 es un agonista de GluGLP-1 dual acilado de larga duración (Figura 12).

Figura 13. Se trataron ratones diabéticos (db/db) con vehículo o el Compuesto 11 (12,7 nmol/kg) durante 4 semanas y se determinó la HbA1c (nota de aplicación de Cobas®: A1C-2) en muestras de sangre completa (20 µl) recogidas de los ratones tratados. El Δ HbA1c (%) se calculó para cada ratón restando su HbA1c (%) al principio del tratamiento de HbA1c (%) a las 4 semanas. El Δ HbA1c (%) de ratones db/db tratados durante 4 semanas con vehículo = 100%. * (P = 0,03, prueba de la t de Student).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En toda esta memoria descriptiva se usan los códigos de una letra y de tres letras convencionales para aminoácidos que se producen naturalmente, además de los códigos de tres letras generalmente aceptados para otros aminoácidos, que incluyen Aib (ácido α -aminoisobutírico), Orn (ornitina), Dbu (ácido 2,4-diaminobutírico) y Dpr (ácido 2,3-diaminopropanoico).

El término "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.

La secuencia de péptidos del compuesto de la invención se diferencia de la del glucagón nativo en al menos las posiciones 18, 20, 24, 27, 28 y 29. Además, puede diferenciarse de la del glucagón nativo en una o más de las posiciones 12, 16 y 17.

- 5 El glucagón nativo tiene Arg en la posición 18. El compuesto de la invención tiene el residuo hidrófobo pequeño Ala en la posición 18 que se cree que aumenta la potencia en tanto los receptores de glucagón como de GLP-1, pero particularmente el receptor de GLP-1.

- 10 Parece que los residuos en las posiciones 27, 28 y 29 de glucagón nativo proporcionan selectividad significativa por el receptor de glucagón. Las sustituciones en estas posiciones con respecto a la secuencia de glucagón nativo, particularmente Ala en la posición 29, pueden aumentar la potencia en y/o selectividad por el receptor de GLP-1, posiblemente sin reducción significativa de la potencia en el receptor de glucagón. Otros ejemplos que
15 pueden incluirse en los compuestos de la invención incluyen Leu en la posición 27 y Arg en la posición 28. Además, Arg en la posición 28 puede preferirse particularmente cuando haya Glu en la posición 24 con la que puede formar un puente intramolecular, ya que ésta puede aumentar su efecto sobre la potencia en el receptor de GLP-1.

- 20 La sustitución del residuo Met que se produce naturalmente en la posición 27 (por ejemplo, con Leu, Lys o Glu) también reduce las posibilidades de oxidación, aumentando así la estabilidad química de los compuestos.

La sustitución del residuo Asn que se produce naturalmente en la posición 28 (por ejemplo, con Arg o Ser) también reduce las posibilidades de desamidación en disolución ácida, aumentando así la estabilidad química de los compuestos.

- 5 La potencia y/o selectividad en el receptor de GLP-1, posiblemente sin pérdida significativa de potencia en el receptor de glucagón, también puede aumentarse introduciendo residuos que probablemente van a estabilizar una estructura de hélice alfa en la porción del extremo C del péptido. Puede ser deseable, pero no se cree esencial, que esta porción helicoidal de la molécula
- 10 tenga un carácter anfipático. Puede ayudar la introducción de residuos tales como Leu en la posición 12 y/o Ala en la posición 24. Residuos adicionalmente o alternativamente cargados pueden introducirse en una o más de las posiciones 16, 20, 24 y 28. Por tanto, los residuos de las posiciones 24 y 28 pueden estar todos cargados, los residuos en las posiciones 20, 24 y 28
- 15 pueden estar todos cargados, o los residuos en las posiciones 16, 20, 24 y 28 pueden estar todos cargados. Por ejemplo, el residuo en la posición 20 puede ser His o Arg, particularmente His. El residuo en la posición 24 puede ser Glu, Lys o Arg, particularmente Glu. El residuo en la posición 28 puede ser Arg. La introducción de un puente intramolecular en esta porción de la molécula, como
- 20 se trata anteriormente, también puede contribuir a estabilizar el carácter helicoidal, por ejemplo, entre las posiciones 24 y 28.

La sustitución de uno o ambos de los residuos Gln que se producen

naturalmente en las posiciones 20 y 24 también reduce las posibilidades de desamidación en disolución ácida, aumentando así la estabilidad química de los compuestos.

Una sustitución con respecto a la secuencia del glucagón nativo en la
5 posición 12 (es decir, de Arg o Leu) puede aumentar la potencia en ambos receptores y/o la selectividad en el receptor de GLP-1.

La truncación del extremo C del péptido no reduce la potencia de ambos receptores y/o la selectividad del receptor de GLP-1. En particular, la truncación de la posición 29 o la truncación de tanto la posición 28 como 29 no reducen la
10 potencia del receptor en ninguno de los dos receptores.

La cadena lateral de uno o más de los residuos designados X (es decir, las posiciones 16, 17, 20, 24, 27 y 28, y/o 30 si está presente) está conjugada con un sustituyente lipófilo. Se apreciará que la conjugación del sustituyente lipófilo con una cadena lateral particular puede afectar (por ejemplo, reducir)
15 ciertos de los beneficios que la cadena lateral sin conjugar puede proporcionar en esa posición. Los inventores han encontrado que los compuestos de la invención proporcionan un equilibrio entre los beneficios de la acilación y los beneficios de las sustituciones particulares con respecto a la secuencia del glucagón nativo.

20 Las composiciones de la invención pueden combinarse adicionalmente en, o unirse a, por ejemplo, mediante interacciones covalentes, hidrófobas y electrostáticas, un vehículo de fármaco, sistema de administración de fármaco

y sistema de administración de fármaco avanzado con el fin de potenciar adicionalmente la estabilidad del compuesto, aumentar la biodisponibilidad, aumentar la solubilidad, disminuir los efectos adversos, lograr cronoterapia muy conocida para aquellos expertos en la materia y aumentar el cumplimiento del

5 paciente o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de vehículos, sistemas de administración de fármaco y sistemas de administración de fármaco avanzados incluyen, pero no se limitan a, polímeros, por ejemplo celulosa y derivados, polisacáridos, por ejemplo, dextrano y derivados, almidón y derivados, poli(alcohol vinílico), polímeros de acrilato y metacrilato, ácido

10 poliláctico y poliglicólico y co-polímeros de bloques de los mismos, polietilenglicoles, proteínas portadoras, por ejemplo, albúmina, geles, por ejemplo, sistemas termogelificantes, por ejemplo, sistemas de copolímeros de bloques muy conocidos para aquellos expertos en la materia, micelas, liposomas, microesferas, nanopartículas, cristales líquidos y dispersiones de

15 los mismos, fase L2 y dispersiones de las mismas muy conocidas para aquellos expertos en la materia del comportamiento de fases en sistemas lípido-agua, micelas poliméricas, emulsiones múltiples, autoemulsionante, automicroemulsionante, ciclodextrinas y derivados de los mismos, y dendrímeros.

20 Otros grupos han intentado prolongar la semivida de compuestos agonistas duales de GluGLP-1 por derivatización con PEG (documento WO2008/101017). Sin embargo, parece que tal derivatización es más eficaz

cuando se aplica al extremo C de la molécula en vez de en el núcleo central del esqueleto peptídico, y la potencia de estos compuestos es todavía disminuida en comparación con el péptido sin modificar correspondiente.

En comparación, los compuestos de la presente invención retienen alta
5 potencia en tanto los receptores de glucagón como de GLP-1, a la vez que tienen perfiles farmacocinéticos significativamente prolongados en comparación con los péptidos sin modificar correspondientes.

El glucagón nativo tiene Ser en la posición 16. Se ha mostrado que la sustitución con Ala, Gly o Thr reduce significativamente la activación de
10 adenilato-ciclasa en el receptor de glucagón (Unson y col. Proc. Natl. Acad. Sci. 1994, 91, 454-458). Por tanto, no se habría esperado que la derivatización con un sustituyente lipófilo en la posición 16 diera compuestos que retuvieran la potencia en el receptor de glucagón, como se muestra sorprendentemente por los compuestos descritos en esta memoria descriptiva. En el documento
15 WO2008/101017 se encontró que un residuo negativamente cargado es deseable en la posición 16 para minimizar la pérdida de potencia.

Generalmente se cree que la presencia de aminoácidos básicos en las posiciones 17 y 18 es necesaria para la activación completa de receptores de glucagón (Unson y col. J. Biol. Chem. 1998, 273, 10308-10312). Los presentes
20 inventores han encontrado que, cuando la posición 18 es alanina, la sustitución con un aminoácido hidrófobo en la posición 17 todavía puede dar un compuesto altamente potente. Incluso los compuestos en los que el

aminoácido en la posición 17 está derivatizado con un sustituyente lipófilo retienen casi la potencia completa en tanto los receptores de glucagón como de GLP-1, además de mostrar un perfil farmacocinético significativamente prolongado. Esto es incluso cuando se derivatiza una lisina en la posición 17, 5 convirtiéndola la cadena lateral de amina básica en un grupo amida neutro.

Los presentes inventores también han encontrado que los compuestos con acilación en la posición 20 todavía son agonistas duales altamente activos, a pesar de las indicaciones de otros estudios de que la sustitución en la posición 20 debería ser un aminoácido básico que tiene una cadena lateral de 10 4-6 átomos de longitud para potenciar la actividad del receptor de GLP-1 en comparación con glucagón (documento WO2008/101017). Los compuestos descritos en este documento retienen tanto la actividad de receptores de GLP-1 como de glucagón cuando la posición 20 está sustituida con lisina y acilada.

Síntesis de péptidos

- 15 El componente de péptido de los compuestos de la invención puede prepararse por procedimientos sintéticos convencionales, sistemas de expresión recombinante o cualquier otro procedimiento adecuado. Por tanto, los péptidos pueden sintetizarse de varias formas que incluyen, por ejemplo, un procedimiento que comprende:
- 20 (a) sintetizar el péptido por medio de metodología de fase sólida o fase líquida tanto escalonadamente como por ensamblaje de fragmentos y aislamiento y purificación del producto de péptido final;

(b) expresar una construcción de ácido nucleico que codifica el péptido en una célula huésped y recuperar el producto de expresión del cultivo de células huésped; o

- 5 (c) efectuar la expresión *in vitro* libre de células de una construcción de ácido nucleico que codifica el péptido y recuperar el producto de expresión;
- o cualquier combinación de los procedimientos de (a), (b) y (c) para obtener fragmentos del péptido, posteriormente ligar los fragmentos para obtener el péptido y recuperar el péptido.

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

Sustituyente lipófilo

- 15 Una o más de las cadenas laterales del aminoácido en el compuesto de la invención están conjugadas con un sustituyente lipófilo Z¹. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que el sustituyente lipófilo se une a la albúmina en la corriente sanguínea, protegiendo así a los compuestos de la invención de la degradación enzimática que puede potenciar la semivida de los
20 compuestos. También puede modular la potencia del compuesto, por ejemplo, con respecto al receptor de glucagón y/o el receptor de GLP-1.

En ciertas realizaciones, sólo una cadena lateral del aminoácido está

conjugada con un sustituyente lipófilo. En otras realizaciones, dos cadenas laterales del aminoácido están cada una conjugadas con un sustituyente lipófilo. En todavía otras realizaciones, tres o incluso más cadenas laterales del aminoácido están cada una conjugadas con un sustituyente lipófilo. Si un compuesto contiene dos o más sustituyentes lipófilos, pueden ser iguales o diferentes.

El sustituyente lipófilo Z^1 puede estar covalentemente unido a un átomo en la cadena lateral del aminoácido, o alternativamente puede conjugarse con la cadena lateral del aminoácido por un espaciador Z^2 .

El término “conjugado” se usa aquí para describir la unión física de un resto químico identificable con otro, y la relación estructural entre tales restos. No debería implicar ningún procedimiento de síntesis particular. El espaciador Z^2 , si está presente, se usa para proporcionar un espaciado entre el compuesto y el resto lipófilo.

El sustituyente lipófilo puede unirse a la cadena lateral del aminoácido o al espaciador mediante un éster, un éster sulfonílico, un tioéster, una amida o una sulfonamida. Por consiguiente, se entenderá que preferentemente el sustituyente lipófilo incluye un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O o un átomo de S que forma parte del éster, éster sulfonílico, tioéster, amida o sulfonamida. Preferentemente, un grupo acilo en el sustituyente lipófilo forma parte de una amida o éster con la cadena lateral del aminoácido o el espaciador. El sustituyente lipófilo puede incluir una cadena de



hidrocarburo que tiene 10 a 24 átomos de C, por ejemplo, 10 a 22 átomos de C, por ejemplo, 10 a 20 átomos de C. Preferentemente tiene al menos 11 átomos de C, y preferentemente tiene 18 átomos de C o menos. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburo puede contener 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18 átomos de carbono. La cadena de hidrocarburo puede ser lineal o ramificada y puede estar saturada o insaturada. De la discusión anterior se entenderá que la cadena de hidrocarburo está preferentemente sustituida con un resto que forma parte de la unión a la cadena lateral del 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. Lo más preferentemente, la cadena de hidrocarburo está sustituida con acilo y, por consiguiente, la cadena de hidrocarburo puede ser parte de un grupo alcanóilo, por ejemplo, un grupo dodecanoílo, 2-butiloctanoílo, tetradecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo o eicosanoílo.

Como se menciona anteriormente, el sustituyente lipófilo Z^1 puede conjugarse con la cadena lateral del aminoácido por un espaciador Z^2 . Si está presente, el espaciador está unido al sustituyente lipófilo y a la cadena lateral del aminoácido. El espaciador puede unirse al sustituyente lipófilo y a la cadena lateral del aminoácido independientemente por un éster, un éster sulfonílico, un tioéster, una amida o una sulfonamida. Por consiguiente, puede incluir dos restos independientemente seleccionados de acilo, sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O o un átomo de S. El espaciador puede consistir en una cadena de hidrocarburo C_{1-10} lineal o más preferentemente en una cadena de hidrocarburo

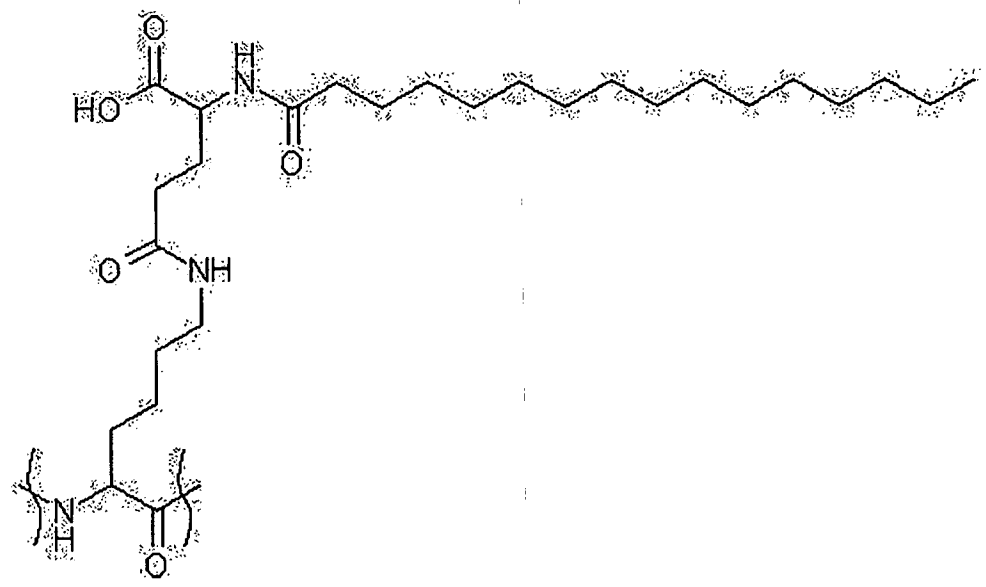
C₁₋₅ lineal. Además, el espaciador puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amina, alquil C₁₋₆-hidroxi y alquil C₁₋₆-carboxi.

El espaciador puede ser, por ejemplo, un residuo de cualquier aminoácido que se produce naturalmente o no natural. Por ejemplo, el espaciador puede ser un residuo de Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala (es decir, 3-aminopropanoílo), 4-aminobutanoílo, 5-aminopentanoílo, 6-aminohexanoílo, 7-aminoheptanoílo, 8-aminooctanoílo, 9-aminononanoílo, 10-aminodecanoílo u 8-amino-3,6-dioxaoctanoílo. En ciertas realizaciones, el espaciador es un residuo de Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, β -Ala (es decir, 3-aminopropanoílo), 4-aminobutanoílo, 8-aminooctanoílo u 8-amino-3,6-dioxaoctanoílo. En la presente invención, γ -Glu e isoGlu se usan indistintamente.

La cadena lateral del aminoácido con la que el sustituyente lipófilo está conjugada es una cadena lateral de un residuo Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr u Orn. Por ejemplo, puede ser una cadena lateral de un residuo Lys, Glu o Cys. Si dos o más cadenas laterales llevan un sustituyente lipófilo, pueden seleccionarse independientemente de estos residuos. Por tanto, la cadena lateral del aminoácido incluye un grupo carboxi, hidroxilo, tiol, amida o amina para formar un éster, un éster sulfonílico, un tioéster, una amida o una sulfonamida con el espaciador o sustituyente lipófilo.

Handwritten mark: a stylized signature or symbol.

Un ejemplo de un sustituyente lipófilo que comprende un resto lipófilo Z^1 y espaciador Z^2 se muestra en la siguiente fórmula:



Aquí, la cadena lateral de un residuo Lys del péptido de fórmula I está

5 covalentemente unida a un espaciador de γ -Glu (Z^2) mediante un enlace amida. Un grupo hexadecanoílo (Z^1) está covalentemente unido al espaciador de γ -Glu mediante un enlace amida. Esta combinación de resto lipófilo y espaciador, conjugado con un residuo Lys, puede denominarse por la notación abreviada K(hexadecanoil- γ -Glu), por ejemplo, cuando se muestra en fórmulas de

10 compuestos específicos. γ -Glu también puede denominarse en lo sucesivo isoGlu, y un grupo hexadecanoílo como un grupo palmitoílo. Por tanto, será evidente que la notación (hexadecanoil- γ -Glu) es equivalente a las notaciones (isoGlu(Palm)) o (isoGlu(palmitoílo)) como se usan, por ejemplo, en el documento PCT/GB2008/004121.

El experto será consciente de técnicas adecuadas para preparar los compuestos de la invención. Para ejemplos de química adecuada véanse los documentos WO98/08871 WO00/55184, WO00/55119, Madsen y col. (J. Med. Chem. 2007, 50, 6126-32) y Knudsen y col. 2000 (J. Med Chem. 43, 1664-5 1669).

La PEGilación y/o acilación tienen una semivida corta ($T_{1/2}$), que da lugar a aumentos sustanciales de las concentraciones de agonista de GluGLP-1. Por tanto, el receptor de glucagón está siendo sometido a una exposición sustancial al agonismo del glucagón una vez (o dos veces) al día durante todo el periodo de tratamiento.

Sin ceñirse a ninguna teoría, la exposición sustancia repetida de GluR al agonismo de glucagón parecen causar grandes daños al tráfico de lípidos y ácidos grasos libres entre el hígado y el tejido adiposo con el resultado de que la grasa se acumula en el hígado.

La exposición constante de GluR al agonismo del glucagón bloquea la acumulación de grasa en el hígado.

Por tanto, se ha encontrado que el tratamiento repetido con glucagón o agonistas de GluGLP-1 duales de corta acción dan lugar a un hígado agrandado debido a la acumulación de grasa y de glucógeno (Chan y col., 1984. Exp. Mol. Path. 40, 320-327).

El tratamiento repetido con agonistas de GluGLP-1 duales acilados de larga acción no da lugar a cambio en el tamaño del hígado (agrandado o

encogido) en sujetos de peso normal, pero normaliza el contenido de lípidos del hígado (Day y col., 2009; Nat. Chem. Biol. 5, 749 57).

Eficacia

La unión de los compuestos relevantes para receptores de GLP-1 o glucagón (Glu) puede usarse como una indicación de actividad agonista, pero en general se prefiere usar un ensayo biológico que mida la señalización intracelular producida por la unión del compuesto al receptor relevante. Por ejemplo, la activación del receptor de glucagón por un agonista de glucagón estimulará la formación de AMP cíclico celular (cAMP). Similarmente, la activación del receptor de GLP-1 por un agonista de GLP-1 estimulará la formación de cAMP celular. Por tanto, la producción de cAMP en células adecuadas que expresan uno de estos dos receptores puede usarse para monitorizar la actividad de receptores relevantes. Por tanto, el uso de un par adecuado de tipos de células, expresando cada uno un receptor pero no el otro, puede usarse para determinar la actividad agonista hacia ambos tipos de receptores.

El experto será consciente de formas de ensayo adecuadas y más adelante se proporcionan ejemplos. El receptor de GLP-1 y/o el receptor de glucagón pueden tener la secuencia de los receptores que se describe en los ejemplos. Por ejemplo, los ensayos pueden usar el receptor de glucagón humano (glucagón-R) que tiene el número de acceso primario GI: 4503947 (NP_000151.1) y/o el receptor del péptido 1 similar al glucagón humano (GLP-

1R) que tiene el número de acceso primario GI: 166795283 (NP_002053.3). (por supuesto, si se mencionan las secuencias de proteínas precursoras, debe entenderse que los ensayos pueden usar la proteína madura que carece de la secuencia señal).

5 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 requerida para lograr la mitad de la actividad máxima de ese compuesto en un ensayo particular. Por tanto, por ejemplo, un compuesto que tiene CE_{50} [GLP-1R] inferior a la CE_{50} [GLP-1R] del glucagón
10 nativo en un ensayo particular puede considerarse que tiene mayor potencia en el GLP-1R que el glucagón.

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva son normalmente agonistas duales de Glu-GLP-1, es decir, pueden estimular la formación de cAMP en tanto el receptor de glucagón como el GLP-1R. La estimulación de
15 cada receptor puede medirse en ensayos independientes y después 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 relativa del glucagón (%) de ese
20 compuesto puede encontrarse:

$$\text{Selectividad relativa del glucagón-R [Compuesto]} = (1/CE_{50} [\text{glucagón-R}]) \\ \times 100\% (1/CE_{50} [\text{glucagón-R}] + 1/CE_{50} [\text{GLP-1R}])$$

Asimismo, la selectividad relativa de GLP-1R puede encontrarse:

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

La selectividad relativa de un compuesto permite que su efecto sobre el receptor de GLP-1 o de glucagón se compare directamente con su efecto sobre el otro receptor. Por ejemplo, cuanto mayor sea la selectividad relativa de GLP-1 por un compuesto, más eficaz será ese compuesto sobre el receptor de GLP-1 con respecto al receptor de glucagón.

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

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

Sin embargo, los compuestos de la presente invención pueden tener una CE_{50} menor [GLP-1R] que el glucagón humano. Los compuestos pueden tener una CE_{50} menor [GLP-1R] que el glucagón a la vez que se mantiene una CE_{50}

[glucagón-R] que es menos de 10 veces superior a la del glucagón humano, menos de 5 veces superior a la del glucagón humano o menos de 2 veces superior a la del glucagón humano

Puede ser deseable que la CE_{50} de cualquier compuesto dado para tanto glucagón-R como GLP-1R sea inferior a 1 nM.

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

La selectividad relativa de GLP-1 de los compuestos puede ser superior al 5% e inferior al 95%. Por ejemplo, los compuestos pueden tener una selectividad relativa del 5-20%, 10-30%, 20-50%, 30-70%, o 50-80%, o del 30-50%, 40-60%, 50-70% o 75-95%.

Usos terapéuticos

Los compuestos de la invención pueden proporcionar una opción de tratamiento atractiva para enfermedades metabólicas que incluyen obesidad y diabetes mellitus (diabetes).

La diabetes comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina, o ambos. Los signos agudos de diabetes

incluyen excesiva producción de orina, sed compensatoria resultante y aumento del consumo de líquidos, vista borrosa, pérdida de peso sin explicación, aletargamiento y cambios en el metabolismo energético. La hiperglucemia crónica de la diabetes está asociada a lesión a largo plazo, 5 disfunción e insuficiencia de diversos órganos, notablemente 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 patogenéticas.

La diabetes de tipo 1 representa el 5-10% de todos los casos de 10 diabetes y se produce por destrucción autoinmunitaria de linfocitos β pancreáticos secretores de insulina.

La diabetes de tipo 2 representa el 90-95% de los casos de diabetes y es un resultado de un conjunto complejo de trastornos metabólicos. La diabetes de tipo 2 es la consecuencia de que la producción de insulina endógena es 15 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.

La prediabetes incluye glucosa alterada en ayunas e intolerancia a la 20 glucosa y se refiere a aquellos estados que se producen cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados, pero están por debajo de los niveles que están establecidos para el diagnóstico clínico para diabetes.

Un gran proporción de personas con diabetes de tipo 2 y prediabetes tienen un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad debido a la alta prevalencia de factores de riesgo metabólicos adicionales que incluyen obesidad abdominal (tejido adiposo en exceso alrededor de los órganos internos abdominales),
5 dislipidemia aterogénica (trastornos de grasa en la sangre que incluye triglicéridos altos, colesterol HDL bajo y/o colesterol LDL alto, que fomentan la formación de placas en las paredes arteriales), elevada tensión arterial (hipertensión) en estado protrombótico (por ejemplo, fibrinógeno alto o inhibidor
1 del activador de plasminógeno en la sangre) y estado proinflamatorio (por
10 ejemplo, proteína reactiva C elevada en la sangre).

En cambio, la obesidad confiere un aumento del riesgo de desarrollar prediabetes, diabetes de tipo 2 además de, por ejemplo, ciertos tipos de cáncer, apnea obstructiva del sueño y enfermedad de la vesícula biliar.

La dislipidemia está asociada a un aumento del riesgo de enfermedad
15 cardiovascular. La lipoproteína de alta densidad (HDL) es de importancia clínica ya que existe una correlación inversa entre concentraciones de HDL en plasma y el riesgo de enfermedad aterosclerótica. La mayoría del colesterol almacenado en placas ateroscleróticas se origina a partir de LDL, y de ahí que
las elevadas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (LDL) estén
20 estrechamente asociadas a la aterosclerosis. La relación HDL/LDL es un indicador de riesgo clínico para aterosclerosis y aterosclerosis coronaria en particular.

Sin desear ceñirse a ninguna teoría particular, se cree que los compuestos de la invención actúan de agonistas duales de GluGLP-1. El agonista dual puede combinar el efecto del glucagón, por ejemplo, sobre el metabolismo de las grasas con el efecto de GLP-1, por ejemplo, sobre niveles
5 de glucosa en sangre y la ingesta de alimentos. Por tanto, podrían actuar para acelerar la eliminación de tejido adiposo en exceso, inducir pérdida de peso sostenible y mejorar el control glucémico. Los agonistas de GluGLP-1 duales también podrían actuar reduciendo los factores de riesgo cardiovasculares tales como colesterol y colesterol LDL altos.

10 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes farmacéuticos para prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso, reducir el peso corporal excesivo o tratar obesidad (por ejemplo, controlar el apetito, alimentación, ingesta de alimentos, consumo de calorías y/o gasto de energía), que incluye obesidad mórbida, además de
15 enfermedades asociadas y afecciones de la salud que incluyen, pero no se limitan a, inflamación ligada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar ligada a obesidad y apnea del sueño inducida por obesidad. Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, prediabetes, aumento de la glucosa en ayunas,
20 diabetes de tipo 2, hipertensión, dislipidemia (o una combinación de estos factores de riesgo metabólicos), aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias periféricas y accidente

cerebrovascular. Éstas son todas las afecciones que pueden asociarse a obesidad. Sin embargo, los efectos de los compuestos de la invención sobre estas afecciones pueden medirse por completo o en parte mediante un efecto sobre el peso corporal, o pueden ser independientes del mismo.

5 Composiciones farmacéuticas

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

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de la vía de administración, el tipo de mamífero que está tratándose y las características físicas del mamífero específico en consideración. Estos factores y su relación para determinar esta cantidad son
15 muy conocidos para los médicos expertos en las ciencias médicas. Esta cantidad y el procedimiento de administración pueden confeccionarse para lograr la eficacia óptima, y puede depender de factores tales como peso, dieta, medicación simultánea y otros factores muy conocidos para aquellos expertos en las ciencias médicas. Los tamaños de dosificación y la pauta de dosificación
20 más apropiados para uso humano pueden guiarse por los resultados obtenidos por la presente invención, y pueden confirmarse en ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Una dosificación y protocolo de tratamiento eficaz puede determinarse mediante medios convencionales, empezando con una dosis baja en animales de laboratorio y luego aumentando así la dosificación a la vez que se monitorizan los efectos, y variando también sistemáticamente la pauta de dosificación. Un médico puede considerar numerosos factores cuando se determina una dosificación óptima para un sujeto dado. Tales consideraciones son conocidas para el experto.

El espresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico son muy conocidos en la ciencia farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's 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 de tamponamiento del pH pueden ser fosfato, citrato, acetato, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), bicarbonato de amonio, dietanolamina, histidina, que es un tampón preferido, arginina, lisina o acetato, o mezclas de los mismos. El término engloba adicionalmente cualquier agente enumerado en la farmacopea estadounidense para su uso en animales, que incluyen seres humanos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal de los compuestos. Las sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales

como sales de adición de ácido y sales básicas. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de clorhidrato, sales de citrato y sales de acetato. Ejemplos de sales básicas incluyen sales en las que el catión se selecciona de metales alcalinos tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos tales como calcio, e iones amonio $^+N(R^3)_3(R^4)$ en la que R^3 y R^4 designan independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a edición. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, EE.UU., 1985, y ediciones más recientes, y en Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology.

"Tratamiento" es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Con los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad y remisión (tanto si es parcial como total), tanto si es detectable como no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia con respecto a la supervivencia esperada si no se está recibiendo tratamiento. "Tratamiento" es una intervención realizada con la intención de prevenir el

desarrollo o alterar la patología de un trastorno. Por consiguiente, "tratamiento" se refiere a tanto el tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con el trastorno, además de aquellos en los que el trastorno va a prevenirse. Por

5 tratamiento se indica inhibir o reducir un aumento en la patología o síntomas (por ejemplo, aumento de peso, hiperglucemia) cuando se compara con la ausencia de tratamiento, y necesariamente no implica el cese completo de la afección relevante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación

10 unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también

15 puede ser una cápsula, sello, o comprimido de la misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas. Puede proporcionarse en forma inyectable en dosis única, por ejemplo, en forma de una pluma. Las composiciones pueden formularse para cualquier vía adecuada y medios de administración. Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente

20 aceptables incluyen aquellos usados en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal 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 muy conocidos en la técnica de la farmacia.

Los modos subcutáneos o transdérmicos de administración pueden ser particularmente adecuados para los compuestos descritos en este documento.

Terapia de combinación

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

En tales casos, los dos agentes activos pueden administrarse juntos o por separado, y como parte de la misma formulación farmacéutica o como formulaciones separadas. Por tanto, el compuesto de la invención (o la sal del mismo) pueden usarse en combinación con un agente antidiabético que incluye, pero no se limita a, metformina, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de DPP-IV, una glitazona o insulina. En una realización preferida, el compuesto o la sal del mismo se usa en combinación con insulina, inhibidor de DPP-IV, sulfonilurea o metformina, particularmente sulfonilurea o metformina, para conseguir el control glucémico adecuado. En una realización incluso más preferida, el compuesto o la sal del mismo se usa en combinación con insulina o un análogo de insulina para conseguir el control glucémico adecuado. Ejemplos de análogos de insulina incluyen, pero no se limitan a, Lantus, Novorapid, Humalog, Novomix, Actraphane HM, Levemir y Apidra.

El compuesto o la sal del mismo puede usarse adicionalmente en combinación con un agente contra la obesidad que incluye, pero no se limita a, un agonista del receptor 1 del péptido similar al glucagón, péptido YY o análogo del mismo, antagonista del receptor 1 de cannabinoides, inhibidor de la lipasa, 5 agonista del receptor 4 de la melanocortina o antagonista del receptor 1 de la hormona concentrante de melanina.

El compuesto o la sal del mismo puede usarse en combinación con un agente antihipertensivo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina, bloqueante del receptor de angiotensina II, 10 diurético, beta-bloqueante o bloqueante de canales de calcio.

El compuesto o la sal del mismo puede usarse en combinación con un agente antidislipidémico que incluye, pero no se limita a, una estatina, un fibrato, una niacina y/o un inhibidor de la absorción de colesterol.

PROCEDIMIENTOS

15 Síntesis general de análogos de glucagón acilados

Se realizó síntesis de péptidos en fase sólida en un sintetizador de péptidos CEM Liberty usando química de Fmoc convencional. Se hinchó la resina TentaGel S Ram (1 g; 0,25 mmol/g) en NMP (10 ml) antes de uso y se transfirió entre tubo y recipiente de reacción usando DCM y NMP.

20 *Acoplamiento:*

Un Fmoc-aminoácido en NMP/DMF/DCM (1:1:1 0,2 M; 5 ml) se añadió a la resina en una unidad de microondas CEM Discover junto con HATU/NMP

(0,5 M; 2 ml) y DIPEA/NMP (2,0 M; 1 ml).

La mezcla de acoplamiento se calentó a 75°C durante 5 min mientras que se burbujeaba nitrógeno por la mezcla. Entonces, la resina se lavó con NMP (4 x 10 ml).

5 *Desprotección:*

Se añadió piperidina/NMP (20%; 10 ml) a la resina para la desprotección inicial y la mezcla se calentó por microondas (30 s; 40°C). El recipiente de reacción se drenó y se añadió una segunda porción de piperidina/NMP (20%; 10 ml) y se calentó (75°C; 3 min) de nuevo. Entonces, la resina se lavó con

10 NMP (6 x 10 ml).

Acilación de cadenas laterales:

Fmoc-Lys(ivDde)-OH o alternativamente otro aminoácido con un grupo protector de la cadena lateral ortogonal se introdujo en la posición de acilación. Entonces, el extremo N del esqueleto peptídico se protegió con Boc usando
 15 Boc₂O, o alternativamente usando un aminoácido protegido con Boc en el último acoplamiento. Mientras que el péptido todavía estaba unido a la resina, el grupo protector de la cadena lateral ortogonal se escindió selectivamente usando hidracina hidratada recientemente preparada (2-4%) en NMP durante 2 x 15 min. La cadena lateral de lisina sin proteger se acopló primero con Fmoc-
 20 Glu-OtBu u otro aminoácido espaciador, que se desprotegió con piperidina y se aciló con un resto lipófilo usando la metodología de acoplamiento de péptidos que se ha descrito anteriormente.

Las abreviaturas empleadas son las siguientes:

- ivDde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)3-metil-butilo
- Dde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-etilo
- DCM: diclorometano
- 5 DMF: *N,N*-dimetilformamida
- DIPEA: diisopropiletilamina
- EtOH: etanol
- Et₂O: éter dietílico
- HATU: *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-
- 10 triazol[4,5-*d*]piridina-1-ilmetilen]-*N*-metilmetanaminio
- MeCN: acetonitrilo
- NMP: *N*-metilpirrolidona
- TFA: ácido trifluoroacético
- TIS: triisopropilsilano

15 *Escisión:*

La resina se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y Et₂O (3 x 10 ml) y se secó a peso constante a temperatura ambiente (ta). El péptido bruto se escindió de la resina mediante tratamiento con TFA/TIS/agua (95/2,5/2,5; 40 ml, 2 h; ta). La mayoría del TFA se eliminó a presión reducida y el péptido bruto se precipitó y

20 se lavó tres veces con éter dietílico y se secó a peso constante a temperatura ambiente.

Purificación por HPLC del péptido bruto:

El péptido bruto se purificó a más del 90% por HPLC preparativa de fase inversa usando una estación de trabajo PerSeptive Biosystems VISION equipada con una columna C-18 (5 cm; 10 μ m) y un colector de fracciones y se ejecutó a 35 ml/min con un gradiente de tampón A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B (0,1% de TFA, 90% MeCN, ac.). Las fracciones se analizaron por HPLC analítica y EM y las fracciones relevantes se reunieron y se liofilizaron. El producto final se caracterizó por HPLC y EM.

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

El ADNc que codifica tanto el receptor de glucagón humano (glucagón-R) (número de acceso primario P47871) como el receptor del péptido 1 similar al glucagón humano (GLP-1R) (número de acceso 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-1R se amplificó por PCR usando cebadores que codifican sitios de restricción terminales para la subclonación. Los cebadores del extremo 5' codificaron adicionalmente una secuencia consenso de Kozak próxima para garantizar la traducción eficiente. La fidelidad del ADN que codifica el glucagón-R y el GLP-1R se confirmó por secuenciación de ADN. Los productos de PCR que codifican el glucagón-R o el GLP-1R se subclonaron en un vector de expresión de mamífero que contenía un marcador de resistencia a neomicina (G418).

Los vectores de expresión de mamífero que codifican el glucagón-R o el GLP-1R se transfectaron en células HEK293 por un procedimiento de transfección con fosfato de calcio convencional. 48 h después de la transfección, las células se sembraron para clonación por dilución limitada y se
5 seleccionaron con 1 mg/ml de G418 en el medio de cultivo. Tres semanas después se recogieron 12 colonias supervivientes de células que expresaban glucagón-R y GLP-1R, se propagaron y se probaron en los ensayos de eficacia de glucagón-R y GLP-1R como se describe más adelante. Para la identificación de compuestos se eligieron un clon que expresa glucagón-R y un clon que
10 expresa GLP-1R.

Ensayos de eficacia de receptores de glucagón y receptores de GLP-1

Células HEK293 que expresan el glucagón humano-R, o GLP humano-1R se sembraron a 40.000 células por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con 0,01% de poli-L-lisina y se cultivaron durante 1 día
15 en cultivo en 100 µl de medio de crecimiento. En el día del análisis, el medio de crecimiento se eliminó 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 prueba, IBMX 100 µM y glucosa 6 mM durante 15 min a 37°C. La reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl
20 de HCl 0,5 M y se incubó sobre hielo durante 60 min. El contenido de cAMP se estimó usando el kit de cAMP FlashPlate® de Perkin-Elmer. La CE₅₀ y las eficacias relativas en comparación con los compuestos de referencia (glucagón

y GLP-1) se estimaron por ajuste de curvas asistido por ordenador.

Procedimiento de cribado bioanalítico para la cuantificación de agonistas del péptido Glu-GLPI en plasma de ratón después de la administración subcutánea

Se dosificaron ratones con 100 nmol/kg subcutáneamente (s.c). Los
5 ratones se sacrificaron y la sangre se recogió en los siguientes momentos de tiempo; 0,5, 2, 4, 6, 16 y 24 h. Las muestras de sangre se analizaron usando precipitación de proteínas, seguido de extracción en fase sólida (SPE) y espectrometría de masas-cromatografía de líquidos (EM-CL).

Prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), lípidos en sangre y peso corporal en ratones normales C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas y HbA1c en ratones db/db

Ratones macho (C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas a largo plazo, C57BL/6J y db/db alimentados con alto contenido de grasas a corto plazo) se aclimataron con acceso libre a comida y agua. Se alojaron en
15 grupos de 5-6 en una sala de luz, temperatura y humedad controlada (ciclo de 12 horas de luz : 12 horas de oscuridad, encendido/apagado de la luz 20:00/08:00 horas; 24°C; 50% de humedad relativa).

Los animales se inyectaron s.c. con 100 µl de vehículo (una vez al día) durante un periodo de tres días para aclimatar los animales a la manipulación y
20 las inyecciones. Se tomaron muestras de sangre del ojo o de la punta de la cola. Los animales se aleatorizaron antes del tratamiento. Los ratones se trataron dos veces al día s.c. con agonista de GluGLP-1 o vehículo (volumen

de inyección = 2,5 ml/kg). Durante todo el estudio, los pesos corporales se registraron diariamente y se usaron para administrar las dosis de péptido corregidas con el peso corporal. Las disoluciones de péptido se prepararon frescas inmediatamente antes de la dosificación.

- 5 Se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) después de someter los animales a un breve ayuno. Para prevenir la ingesta de alimentos confusa, los animales se mantuvieron en ayunas durante las OGTT. Después de la dosificación de péptido se tomó una muestra inicial de sangre. Después se administró una dosis de glucosa oral (1 g/kg) disuelta en tampón
- 10 fosfato (pH = 7,4) (5 ml/kg) y los animales se devolvieron a sus jaulas hogar (t = 0). La glucosa en sangre completa (BG) se midió a t=15 min, t=30 min, t=60 min, t=90 min y t=120 min.

- La concentración de BG se analizó por el procedimiento de glucosa oxidasa inmovilizada usando una gota de sangre (< 5 µl; Elite Autoanalyser, Bayer, Dinamarca) siguiendo las instrucciones del fabricante.
- 15

Determinación de HbA1c

- Es posible evaluar el efecto a largo plazo de un compuesto sobre un nivel de glucosa de un sujeto determinando el nivel de hemoglobina A1C (HbA1c). La HbA1c es una forma glicada de la hemoglobina cuyo nivel en una
- 20 célula refleja el nivel de glucosa promedio al que la célula se ha expuesto durante su vida. En ratones, la HbA1c es un biomarcador relevante para el nivel de glucosa en sangre promedio durante las 4 semanas precedentes

debido a que la conversión de HbA1c está limitada por la vida de los eritrocitos de aproximadamente 47 días (Abbrecht & Littell, 1972; J. Appl. Physiol. 32, 443-445). La determinación de HbA1c se basa en el inmunoensayo por inhibición turbidimétrica (TINIA) en el que la HbA1c en la muestra reacciona con anti-HbA1c para formar complejos antígeno-anticuerpo solubles. Las adiciones de polihaptenos reaccionan con anticuerpos anti-HbA1c en exceso para formar un complejo anticuerpo-polihapteno insoluble que puede medirse turbidimétricamente. La hemoglobina liberada en la muestra hemolizada se convierte en un derivado que tiene un espectro de absorción característico que se mide bicromáticamente durante las fases de preincubación. El resultado final se expresa como HbA1c en porcentaje de hemoglobina total (nota de aplicación de Cobas® A1C-2).

Determinación del nivel de colesterol

El ensayo es un procedimiento colorimétrico enzimático. En presencia de iones magnesio, el sulfato de dextrano forma selectivamente complejos solubles en agua con LDL, VLDL y quilomicrones, que son resistentes a las enzimas modificadas por PEG. El colesterol HDL se determina enzimáticamente por la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa acoplada con PEG a los grupos amino. Los ésteres de colesterol se degradan cuantitativamente dando colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol HDL se oxida enzimáticamente a colest-4-en-3-ona y H_2O_2 , y el H_2O_2 formado se mide colorimétricamente (Cobas®; nota de aplicación HDLC3).

La determinación directa de LDL aprovecha la solubilización micelar selectiva de LDL por un detergente no iónico y la interacción de un compuesto de azúcar y lipoproteínas (VLDL y quilomicrones). La combinación de un compuesto de azúcar con detergente permite la determinación selectiva de LDL en plasma. El principio de prueba es el mismo que el del colesterol y HDL, pero debido al azúcar y al detergente sólo se degradan ésteres de LDL-colesterol dando colesterol libre y ácidos grasos. Entonces, el colesterol libre se oxida y el H_2O_2 formado se mide colorimétricamente (nota de aplicación LDL_C, Cobas®).

Aumento de peso corporal en ratones C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas

Ratones macho C57BL/6J, 6 semanas de edad, se aclimataron en su nuevo entorno durante 4 semanas con acceso libre a dieta con alto contenido en grasas (HFD) (D12492, Research Diet Inc., Nuevo Brunswick, EE.UU.) y agua. Los animales se inyectaron s.c. con 100 μ l de vehículo durante un periodo de tres días para aclimatar los animales a la manipulación y las inyecciones, antes del inicio del tratamiento con péptido. Los ratones se trataron dos veces al día s.c. con exendina-4, Compuesto 3, Compuesto 6, Compuesto 7, Compuesto 8, Compuesto 11 y Compuesto 12 o vehículo. Durante todo el estudio, los pesos corporales se registraron diariamente y se usaron para administrar las dosis de péptido corregidas con el peso corporal. Todos los animales se sacrificaron en el mismo día por dislocación cervical.

Tolerancia a la glucosa oral 2, 4, 6, 8, 10 y 12 h después de la dosificación

a ratones C57BL/6J alimentados con alta cantidad de grasas

Ratones macho C57BL/6J, 6 semanas de edad, se aclimataron a su nuevo entorno con acceso libre a una dieta con alto contenido de grasas (D12492, Research Diet Inc., Nuevo Brunswick, EE.UU.) y agua. Los animales se inyectaron s.c. con vehículo durante un periodo de tres días para aclimatar los animales a la manipulación y las inyecciones. Se tomaron muestras de sangre de la punta de la cola y se midió la glucosa en sangre. La concentración de glucosa en sangre (mM) se analizó por el procedimiento de glucosa oxidasa inmovilizada usando una gota de sangre (< 5 µl; Contour Autoanalyser, Bayer, Dinamarca) siguiendo el manual del fabricante. Después de 4 semanas con la dieta con alto contenido de grasas, los animales se pesaron y el peso corporal se usó para administrar una dosis de péptidos corregida con el peso corporal. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) después de someter los animales a 4 horas de ayuno. 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de dosificar el péptido único o vehículo se tomó una muestra de sangre inicial (t=-0 min). Inmediatamente después se administró una dosis de glucosa oral (1 g/kg) y los animales se devolvieron a sus jaulas hogar (t = 0). Los niveles de BG se midieron a t=15 min, t=30 min, t=60 min y t=90 min. Inmediatamente tras el muestreo de sangre, todos los animales se sacrificaron por anestesia con CO₂ seguido de dislocación cervical.

Ingesta de alimentos en ratones C57BL/6J delgados jóvenes y obesos viejos.

Ratones C57BL/6J estuvieron con una dieta con alto contenido de grasas durante 11 días y ratones C57BL/6J estuvieron con una dieta con alto contenido de grasas durante 52 semanas.

3 días antes del estudio, los ratones se transfirieron a jaulas individuales y se pesaron. 4 días antes del estudio se aclimataron a la manipulación y el tratamiento por inyecciones s.c. diarias. El día antes del experimento la comida se quitó a las 20:00. El día del experimento, los ratones se pesaron y se trataron con inyecciones s.c. de exendina-4, Compuesto 7 o vehículo a t=0 h (8:00) y t=12 h (20:00). Inmediatamente después del tratamiento (t=0), el alimento previamente pesado se introdujo a los ratones y la ingesta de alimentos acumulada se midió pesando la comida restante después de t=1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas. Después de pesar la comida y los animales a t=24 h, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical.

Formación de cAMP por hepatocitos.

15 Procedimiento experimental

Los hepatocitos humanos primarios proporcionados por Lonza Walkersville, Inc. se lavaron cuidadosamente en tampón TB y se incubaron a 37°C con péptidos disueltos en tampón TB complementado con IBMX 100 μ M y 0,1% de caseína durante 15 minutos. Antes de la adición a las células, las diluciones de péptido se precalentaron a 37°C. La reacción se detuvo mediante la adición de 25 μ l de HCl 0,5 M helado y las células se incubaron sobre hielo durante 60 min. El contenido de cAMP en los pocillos se determinó añadiendo

25 µl de extractos de ácido de los pocillos a 75 µl de tampón acetato sódico, pH 6,2, en "FlashPlates" de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con centelleador y anticuerpos anti-cAMP. Tras la adición de 100 µl de disolución [¹²⁵I]cAMP 10 µCi a cada pocillo, las placas se incubaron durante la noche a 4°C, se vaciaron y la cantidad de [¹²⁵I]cAMP unida a FlashPlates se contó usando el programa "[¹²⁵I]cAMP flashplate 10 min" en TopCount NXT.

Los péptidos se probaron a un intervalo de concentración de 0,1 - 1000 nM.

Análisis de datos y estadística

La cantidad de cAMP producida por las células se calculó por extrapolación a una curva estándar de cAMP.

Los valores de CE₅₀ se estimaron ajustando los datos de cAMP a la siguiente fórmula usando Sigma Plot: -

$$Respuesta\ de\ cAMP = \frac{(cAMP_{máx} - cAMP_{mín}) \times c}{c + CE_{50}} + cAMP_{mín}$$

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Peso del hígado/peso corporal de ratones C57BL/6J.

Los ratones se trataron dos veces al día s.c. con Compuesto 1 y Compuesto 11 (a dos dosis: 0,5 y 5 nmol/kg) o vehículo durante 2 semanas. Durante todo el estudio, los pesos corporales se registraron diariamente y se usaron para administrar las dosis de péptido corregidas con el peso corporal. El día del sacrificio, el hígado se expuso y se pesó.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 Síntesis de compuestos y propiedades de péptidos

Ejemplo de síntesis:

El Compuesto 9 se sintetizó en un sintetizador de péptidos CEM Liberty
5 usando la resina TentaGel S Ram (1,17 g; 0,23 mmol/g) y química de Fmoc
como se ha descrito anteriormente. Fmoc-Lys(ivDde)-OH se usó en la posición
17 y las pseudoprolinas Fmoc-Phe-Thr(.Psi. Me, Me pro)-OH y Fmoc-
Asp(OtBu)-Ser(.Psi., Me, Me pro)-OH se usaron en el esqueleto peptídico.
Después de completarse el esqueleto peptídico sobre la resina, el grupo Fmoc
10 del extremo N se escindió manualmente, seguido de protección con Boc
usando Boc₂O (226 mg) y DIEA (54 µl) en DCM. Entonces, el grupo ivDde se
escindió con hidracina hidratada/NMP recientemente preparada (4%; 2 x 15
min). De vuelta al sintetizador de péptidos CEM Liberty, los dos bloques
estructurales restantes, Fmoc-Glu-OtBu y ácido hexadecanoico, se añadieron a
15 la cadena lateral de lisina sin proteger.

El péptido se escindió de la resina como se ha descrito anteriormente y
la purificación se realizó en una columna Gemini-NX (5 cm, 10 µm, C18) con un
flujo de 35 ml/min de una mezcla de tampón A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B
(0,1% de TFA, 90% MeCN, ac.). El producto se eluyó con un gradiente lineal
20 del 25% al 65% de tampón B durante 47 min, y las fracciones (9 ml) se
recogieron mediante un colector de fracciones.

Las fracciones relevantes se analizaron por HPLC analítica y EM y las

fracciones con purezas superiores al 95% se reunieron y se liofilizaron dando un polvo blanco. El rendimiento de 72 mg tuvo una pureza del 97% determinada por HPLC analítica y la masa fue 3697,05 Da como se ha determinado por EM (calc. 3696,97 Da).

5 **Ejemplo 2: Eficacia sobre receptores de GLP-1 y de glucagón**

La eficacia de los agonistas de GluGLP-1 se estimó exponiendo células que expresan glucagón humano-R y hGLP-1R a los compuestos acilados enumerados a concentraciones crecientes y midiendo el cAMP formado como se describe en Procedimientos.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Valores de CE₅₀ de compuestos acilados en receptores de GLP-1 y de glucagón

Secuencia	Compuesto	CE ₅₀ (nM) de GLP-1R	CE ₅₀ (nM) de GluR
H-HSQTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA-NH2	Compuesto 1	0,06	0,06
H-HSQTFTSDYSKYLD-K(hexadecanoil-γ-Glu)- KAAHDFVEWLLRA-NH2	Compuesto 2	0,20	0,13
H-HSQTFTSDYSKYLD-S-K(hexadecanoil-γ-Glu)- AAHDFVEWLLRA-NH2	Compuesto 3	0,11	0,12
H-HSQTFTSDYSKYLDSKAA-K(hexadecanoil-γ-Glu)- DFVEWLLRA-NH2	Compuesto 4	0,10	0,04

H-HSQTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K(hexadecanoil-γ-Glu)-RA-NH2	Compuesto 5	0,57	0,22
H-HSQTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(hexadecanoil-γ-Glu)-A-NH2	Compuesto 6	0,09	0,10
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-γ-Glu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 7	0,11	0,16

(cont)

Secuencia	Compuesto	CE ₅₀ (nM) de GLP-1R	CE ₅₀ (nM) de GluR
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-γ-Glu)-AAHDFVAWLLRA-NH2	Compuesto 9	0,12	0,17
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K(hexadecanoil-γ-Glu)-DFVAWLLRA-NH2	Compuesto 10	0,15	0,63
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-γ-Glu)-AAHDFVEWLLRA-NH2	Compuesto 11	0,09	0,16
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(hexadecanoil-γ-Glu)-A-NH2	Compuesto 12	0,27	0,27
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-γ-Glu)-AAHDFVE()WLLK()A-NH2	Compuesto 13	0,08	0,26
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(dodecanoil-γ-Glu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 14	0,14	0,78
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[3-aminopropanoil])-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 15	0,23	1,87
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[8-aminooctanoil])-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 16	0,24	0,46
N-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-ε-Lys)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 17	0,09	0,39

Los residuos marcados con () forman un anillo de lactama

intramolecular.

Tabla 1a. Valores de CE₅₀ de compuestos acilados adicionales según la invención

Secuencia	Compuesto	CE ₅₀ (nM) de GLP-1R	CE ₅₀ (nM) de GluR
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLS-OH	Compuesto 18	0,066	0,091
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLL-OH	Compuesto 19	0,048	0,483
H-H-Aib-EGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-OH	Compuesto 20	0,057	13,266
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-OH	Compuesto 21	0,077	0,150
H-H-Aib-EGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 22	0,014	26,370
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 23	0,140	0,124
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K([2-butiloctanoil]-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 24	0,161	0,133



H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(octadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 25	0,069	0,103
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(dodecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 26	0,097	0,116
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[4-aminobutanoil])-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 27	0,152	0,147
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-E)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 28	0,149	0,108

(cont)

Secuencia	Compuesto	CE ₅₀ (nM) de GLP-1R	CE ₅₀ (nM) de GluR
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[8-aminooctanoil])-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 29	0,199	0,123
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoLys)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 30	0,132	0,110
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-[3-aminopropanoil])-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 31	0,103	0,151
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-Orn(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 32	0,195	0,193
H-H-Aib-QGTFTSDYS-K(hexadecanoil-isoGlu)-YLD SKAAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 33	0,131	0,389
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K(hexadecanoil-isoGlu)-KAAHDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 34	0,109	0,053
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD SKAA-K(hexadecanoil-isoGlu)-DFVEWLLSA-NH2	Compuesto 35	0,202	0,180
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD SKAAHDFV-K(hexadecanoil-isoGlu)-WLLSA-NH2	Compuesto 36	0,191	0,213
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLD SKAAHDFVEWLL-K(hexadecanoil-isoGlu)-A-NH2	Compuesto 37	0,207	0,147

(cont)

Secuencia	Compuesto	CE50 (nM) de GLP-1R	CE50 (nM) de GluR
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoLys)-AARDFVAWLLRA-NH2	Compuesto 38	0,132	0,183
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAKDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 39	0,16	0,24
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAKDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 40	0,20	0,18
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHEFVEWLLSA-NH2	Compuesto 41	0,13	0,08
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAEDFVEWLLSA-NH2	Compuesto 42	0,03	0,27
H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH2	Compuesto 43	0,082	0,12

El Compuesto 28 H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-E)-AAHDFVEWLLSA-NH2 también podría escribirse H-H-Aib-5 QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-αGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2

Ejemplo 3: Cribado farmacocinético:

Los perfiles farmacocinéticos se determinaron para diversos compuestos acilados. Los valores $T_{1/2}$ calculados se muestran en la Tabla 2, en

comparación con el Compuesto 1 (no acilado).

90

Tabla 2

Compuesto	T _{1/2} (h)
1	0,23
2	5,8
5	5,3
4	2,0*
6	4,8
7	3,4
9	2,4*
11	4,9
12	6,0
13	6,4

* Sólo se usaron dos puntos de tiempo para el cálculo de T_{1/2}.

5 Todos los compuestos acilados tienen T_{1/2} mejorado en comparación con el Compuesto 1.

En la Figura 1 se muestra un perfil farmacocinético de muestra, para el Compuesto 13.

Ejemplo 4: Prueba de tolerancia a la glucosa oral en ratones DIO

10 Efecto de la administración s.c. durante 21 días del Compuesto 11 (10 nmol/kg) sobre la tolerancia a la glucosa oral en ratones C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas a largo plazo. Se dejaron en ayunas ratones

alimentados con alto contenido de grasas y se tomó una muestra de sangre inicial para determinar el nivel de glucosa en sangre en ayunas ($t=0$). Entonces se administró una dosis de glucosa oral (1 g/kg en 5 ml/kg) y se midieron los niveles de glucosa a $t=30$ min, $t=60$ min, $t=90$ min y $t=120$ min. El Compuesto 11 mejoró significativamente la tolerancia a la glucosa (ANOVA bilateral). Los datos se muestran como media $\pm$ EEM.

Ejemplo 5: HbA1c en ratones db/db después de 28 días

Se trataron ratones diabéticos (db/db) con vehículo o el Compuesto 7 durante 4 semanas, y la HbA1c se determinó (nota de aplicación de Cobas[®]: A1C-2) en muestras de sangre completa (20 μ l) recogidas de los ratones tratados. Los resultados se muestran en la Figura 3. La Δ HbA1c (%) se calculó para cada ratón restando su HbA1c (%) al principio del tratamiento de HbA1c (%) a las 4 semanas. El tratamiento con el Compuesto 7 disminuyó significativamente Δ HbA1c (%). ($P = 0,03$; prueba de la t de Student) en comparación con vehículo.

Ejemplo 6: Peso corporal reducido

Se determinó el efecto de la administración s.c. durante 21 días del Compuesto 11 sobre el peso corporal en ratones C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas a largo plazo. Se trataron ratones macho C57BL/6J con dieta con alto contenido de grasas (HFD) (dos veces al día; s.c.) con Compuesto 11 (10 nmol/kg) o vehículo. Los pesos corporales se registraron diariamente y usaron para administrar las dosis de péptido corregidas con el

peso corporal durante todo el estudio. Los datos se muestran como media $\pm$ EEM en la Figura 4. El Compuesto 11 disminuyó significativamente el peso corporal ($p < 0,05$).

Ejemplo 7: Colesterol total y relación HDL/LDL

5 Se trataron ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO) con vehículo o el Compuesto 7 durante 4 semanas y el plasma se preparó a partir de las muestras de sangre recogidas. El colesterol total, LDL y HDL se determinaron en cada muestra de sangre (nota de aplicación de Cobas®: CHOL2, HDLC3 y LDL_C) y los resultados se muestran en las Figuras 5 y 6. El
10 tratamiento con el Compuesto 7 disminuyó significativamente ($P < 0,0001$, prueba de la t de Student) las concentraciones de colesterol total (Figura 5) y aumentó significativamente ($P < 0,0001$, prueba de la t de Student) la relación HDL/LDL (Figura 6).

Ejemplo 8: Aumento de peso corporal en ratones C57BL/6J alimentados
15 **con alta cantidad de grasas.**

 Efecto de la administración durante 10 días s.c. de exendina-4, Compuesto 8, Compuesto 3, Compuesto 7, Compuesto 11 Compuesto 12 y Compuesto 6 sobre ratones C57BL/6J alimentados con alta contenido de grasas a corto plazo. Se trataron ratones macho C57BL/6J con dieta con alto
20 contenido de grasas (HFD) (dos veces al día; s.c.) (0,5 y 5 nmol/kg) o vehículo. Los pesos corporales se registraron diariamente y usaron para administrar las dosis de péptido corregidas con el peso corporal durante todo el estudio. Los

datos se muestran como media $\pm$ EEM en la Figura 7. El péptido de control (exendina-4), además del Compuesto 8, disminuyó significativamente el aumento de peso corporal a ambas dosis (0,5 y 5 nmol/kg). El Compuesto 3, Compuesto 7, Compuesto 11 y Compuesto 12 disminuyeron significativamente el aumento de peso corporal a la dosis alta (5 nmol/kg), pero no a la dosis baja (0,5 nmol/kg) (Fig.7). El Compuesto 6 disminuyó significativamente el aumento de peso corporal sólo a la dosis baja (0,5 nmol/kg).

Ejemplo 9: Tolerancia a la glucosa oral 2, 4, 6, 8, 10 y 12 h después de dosificar a C57BL/6J alimentados con alto contenido de grasas

Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) después de someter los animales a 4 horas de ayuno. 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de dosificar el Compuesto 7 o vehículo se tomó una muestra de sangre inicial (t=-0 min). Inmediatamente después se administró una dosis de glucosa oral (1 g/kg). Los niveles de BG se midieron a t=15 min, t=30 min, t=60 min y t=90 min. Inmediatamente tras el muestreo de sangre, todos los animales se sacrificaron por anestesia con CO₂ seguido de dislocación cervical.

El estudio muestra que la administración subcutánea del Compuesto 7 (10 nmol/kg) mejora significativamente la tolerancia a la glucosa (medida como la disminución de la ABC durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral) 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de dosificar a ratones C57BL/6J alimentados con alta cantidad de grasas.

Ejemplo 10: Ingesta de alimentos en ratones C57BL/6J delgados jóvenes

y obesos viejos.

Ratones C57BL/6J estuvieron con una dieta con alto contenido de grasas durante 11 días y ratones C57BL/6J estuvieron con una dieta con alto contenido de grasas durante 52 semanas.

- 5 En el día del experimento, los ratones se pesaron y se trataron con inyecciones s.c. de exendina-4, Compuesto 7 o vehículo a $t=0$ h (8:00) y $t=12$ h (20:00). Inmediatamente después del tratamiento ($t=0$), el alimento previamente pesado se introdujo a los ratones y la ingesta de alimentos acumulada se midió pesando la comida restante después de $t=1$ 2, 4, 8, 12 y 24 horas.
- 10 En los ratones delgados jóvenes, el Compuesto 7 redujo de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) la ingesta de alimentos durante los periodos de tiempo 0-4, 0-8, 0-12 y 0-24. La exendina-4 redujo de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) la ingesta de alimentos durante los periodos de tiempo 0-2, 0-4, 0-8, 0-12 y 0-24.
- 15 En ratones obesos viejos, el Compuesto 7 redujo de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) la ingesta de alimentos durante los periodos de tiempo 0-2, 0-4, 0-8, 0-12 y 0-24. La exendina-4 redujo de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) la ingesta de alimentos en todos los periodos de tiempo.
- 20 **Ejemplo 11: Efecto de la administración subcutánea durante 3 semanas del agonista de GluGLP-1 el Compuesto 11 sobre lípidos en ratones alimentados con dieta con alto contenido de grasas durante 30 semanas.**

Efecto del tratamiento de 3 semanas de ratones que han estado 30 semanas con dieta con alto contenido de grasas durante 30 semanas antes del tratamiento (s.c.) con vehículo (PBS), 10 nmol/kg de exendina-4 o 10 nmol/kg del Compuesto 11 dos veces al día durante 3 semanas sobre lípidos (Figura 11). El efecto se midió en LDL, HDL y triglicéridos (CHO: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: colesterol de baja densidad; TRIG: triglicéridos; HDL/LDL: relación entre HDL y LDL).

El Compuesto 11 disminuyó significativamente el colesterol, HDL, LDL ($P < 0,001$) y los triglicéridos ($P < 0,05$) significativamente, mientras que la relación HDL/LDL aumentó significativamente ($p < 0,001$) (Fig. 11). La relación HDL/LDL se considera un indicador de riesgo para enfermedad cardíaca. Cuanto mayor es la relación, menor es el riesgo de infarto de miocardio u otros problemas cardiovasculares.

Ejemplo 12: Efecto del Compuesto 11 sobre la formación de cAMP por hepatocitos.

Todos los péptidos probados se comportaron como agonista completo con respecto a la formación de cAMP estimulada por GluR, excepto los agonistas de GLP-1 puros exendina-4 y liraglutida. De la tabla puede observarse que el orden de rango de la potencia es: Compuesto 1 > glucagón > Compuesto 11 > oxintomodulina >>> exendina-4 y liraglutida (Tabla 9).

Finalmente no se observó regulación por disminución de la respuesta de CAMP $E_{máx}$ a las altas concentraciones, que es a diferencia de lo que se

96

observa en las células HEK293 de hGluR.

Tabla 9. Efecto agonista del glucagón sobre la formación de cAMP en cultivos primarios humanos.

		CE ₅₀ de GluR (nM)		
Compuesto nº		(1)	(2)	(log promedio)
Péptido		∞	∞	∞
Exentidina-4		2,1	7,7	4,0
Glucagón		194,5	222,7	208,1
Oxintomodulina	1	1,4	2,2	1,8
	11	32,9	25,5	28,9
Liraglutina		∞	∞	∞

5 **Ejemplo 13: Peso del hígado de ratones de control sanos C57 tratados durante 2 semanas**

El tratamiento repetido con agonistas de GluGLP-1 duales acilados de larga duración tales como el Compuesto 11 no da lugar a cambio en el tamaño del hígado (agrandado o encogido) en comparación con los agonistas de GluGLP-1 duales no acilados el Compuesto 1 (Figura 12).

Ejemplo 14: HbA1c en ratones db/db después de 28 días

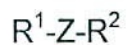
Se trataron ratones diabéticos (db/db) con vehículo o el Compuesto 11 durante 4 semanas, y la HbA1c se determinó (nota de aplicación de Cobas®: A1C-2) en muestras de sangre completa (20 µl) recogidas de los ratones

92

tratados. Los resultados se muestran en la Figura 13. El ΔHbA1c (%) se calculó para cada ratón restando su HbA1c (%) al principio del tratamiento de HbA1c (%) a las 4 semanas. El tratamiento con el Compuesto 11 disminuyó el ΔHbA1c (%) significativamente. ($P = 0,03$; prueba de la t de Student) en comparación con vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5 en la que

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

R^2 es OH o NH_2 ;

y Z es un péptido que tiene la fórmula

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación en el que R^1 es H y R^2 es NH_2 .

3. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 2, o una sal o derivado del mismo, en mezcla con
un vehículo.

4. Una composición según la reivindicación 3 en la que la composición es
una composición farmacéuticamente aceptable, y el vehículo es un
20 vehículo farmacéuticamente aceptable.

68

RESUMEN

La invención proporciona materiales y procedimientos para promover la pérdida de peso o prevenir el aumento de peso, y en el tratamiento de diabetes y trastornos metabólicos asociados. En particular, la invención proporciona

5 péptidos de análogos de glucagón acilados novedosos eficaces en tales procedimientos. Los péptidos pueden mediar en su efecto teniendo un aumento de la selectividad por el receptor de GLP-1 en comparación con glucagón humano.

Figura 1

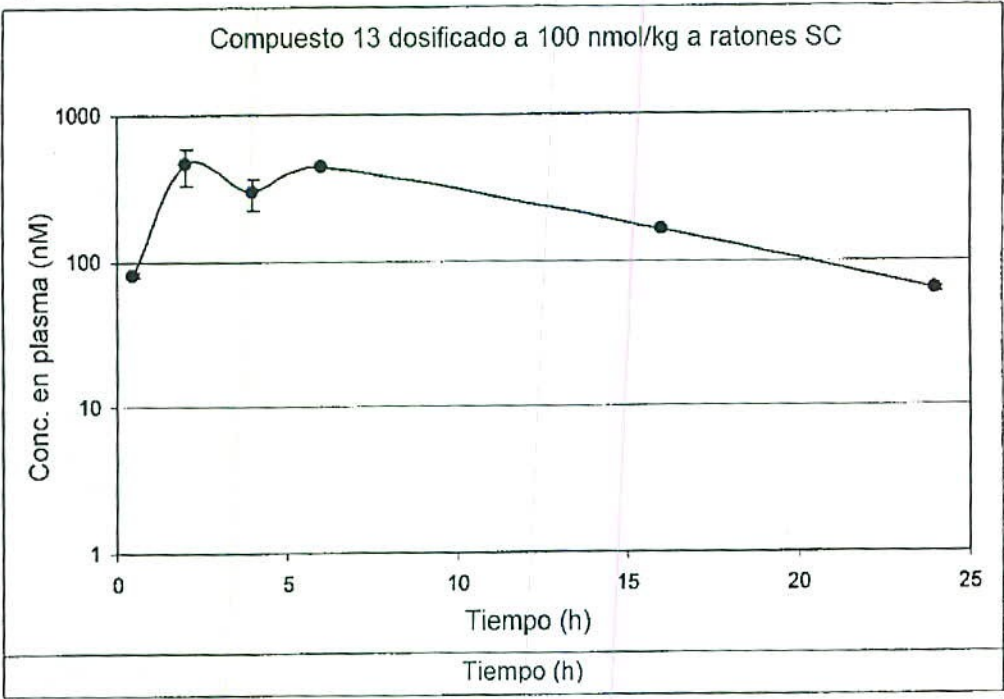


Figura 2

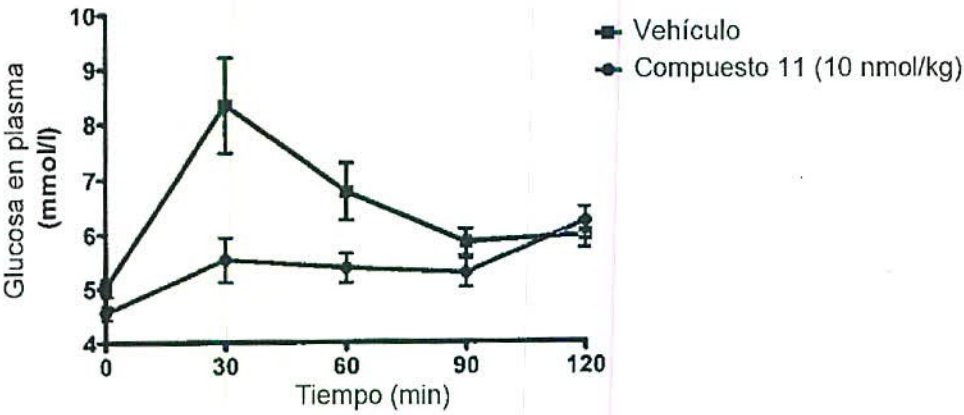


Figura 3

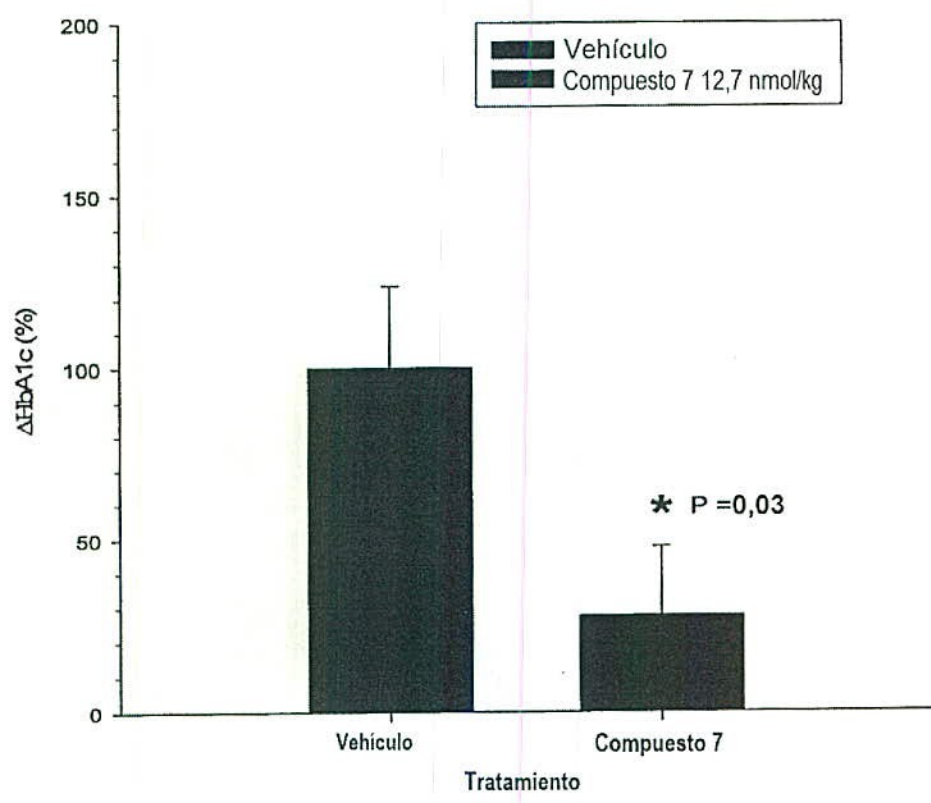
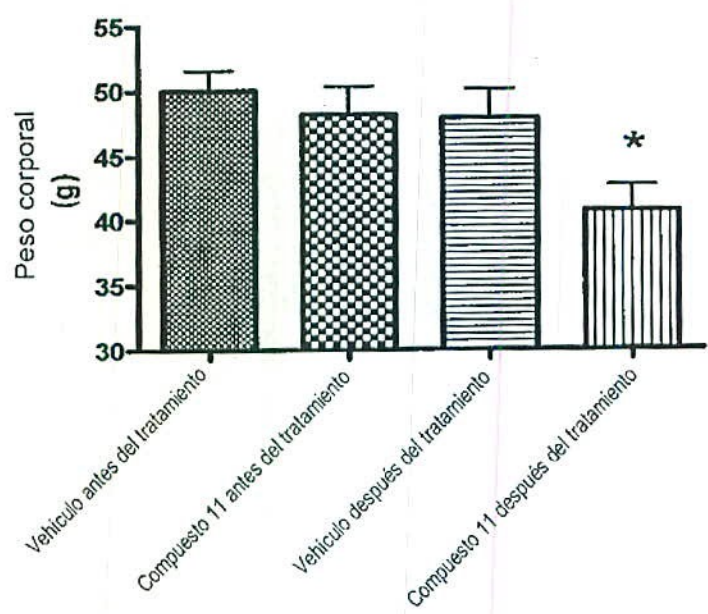
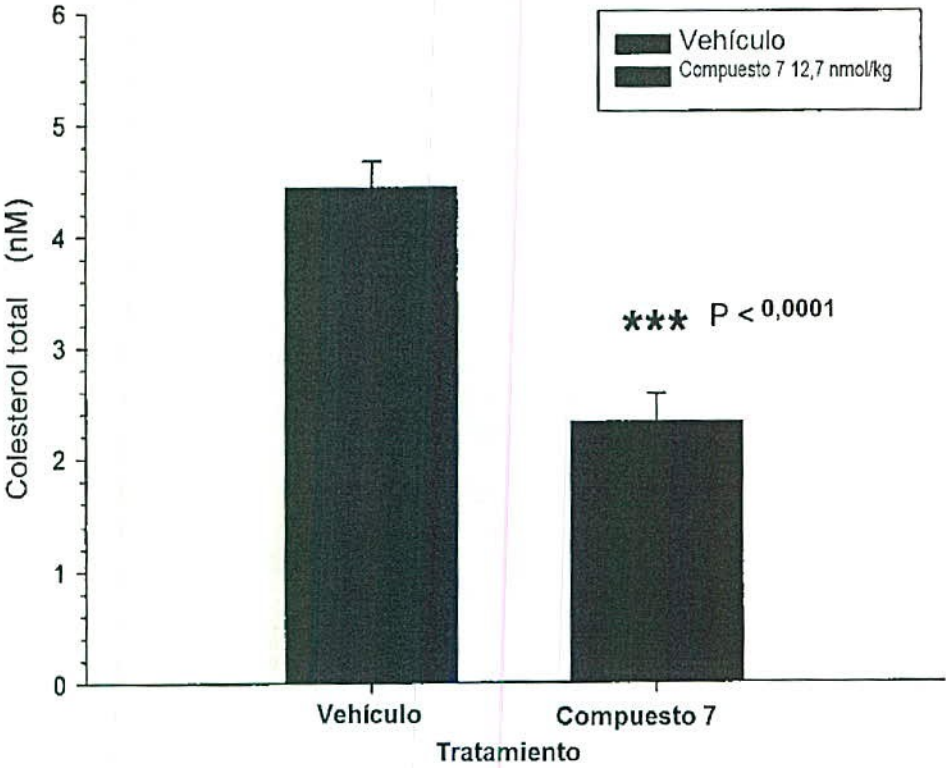


Figura 4



104

Figura 5



105

100

Figura 6

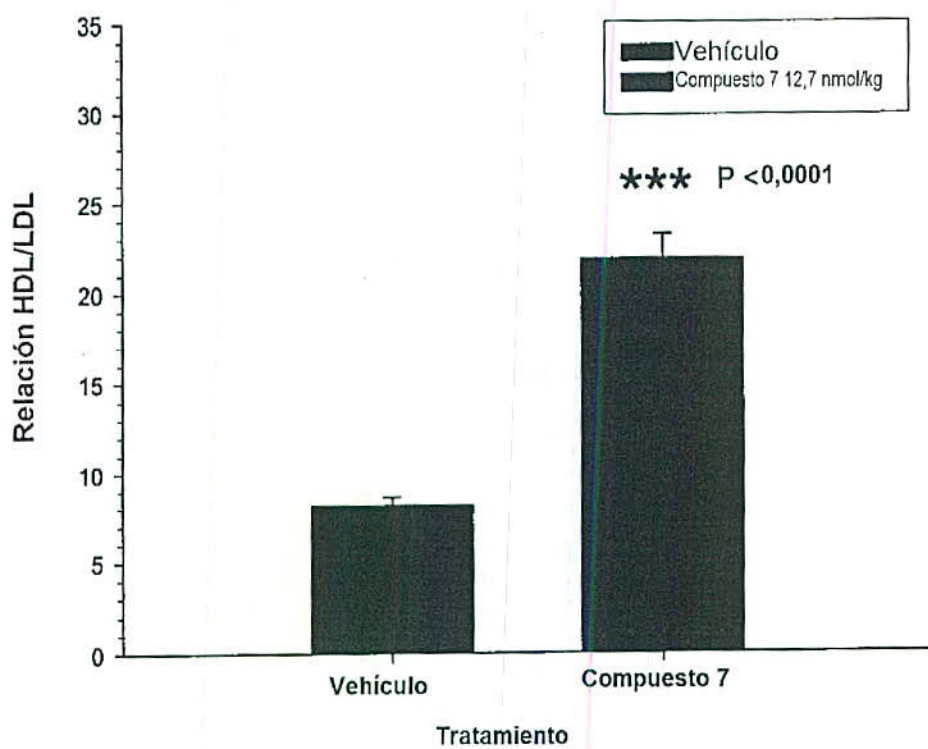


Figura 7

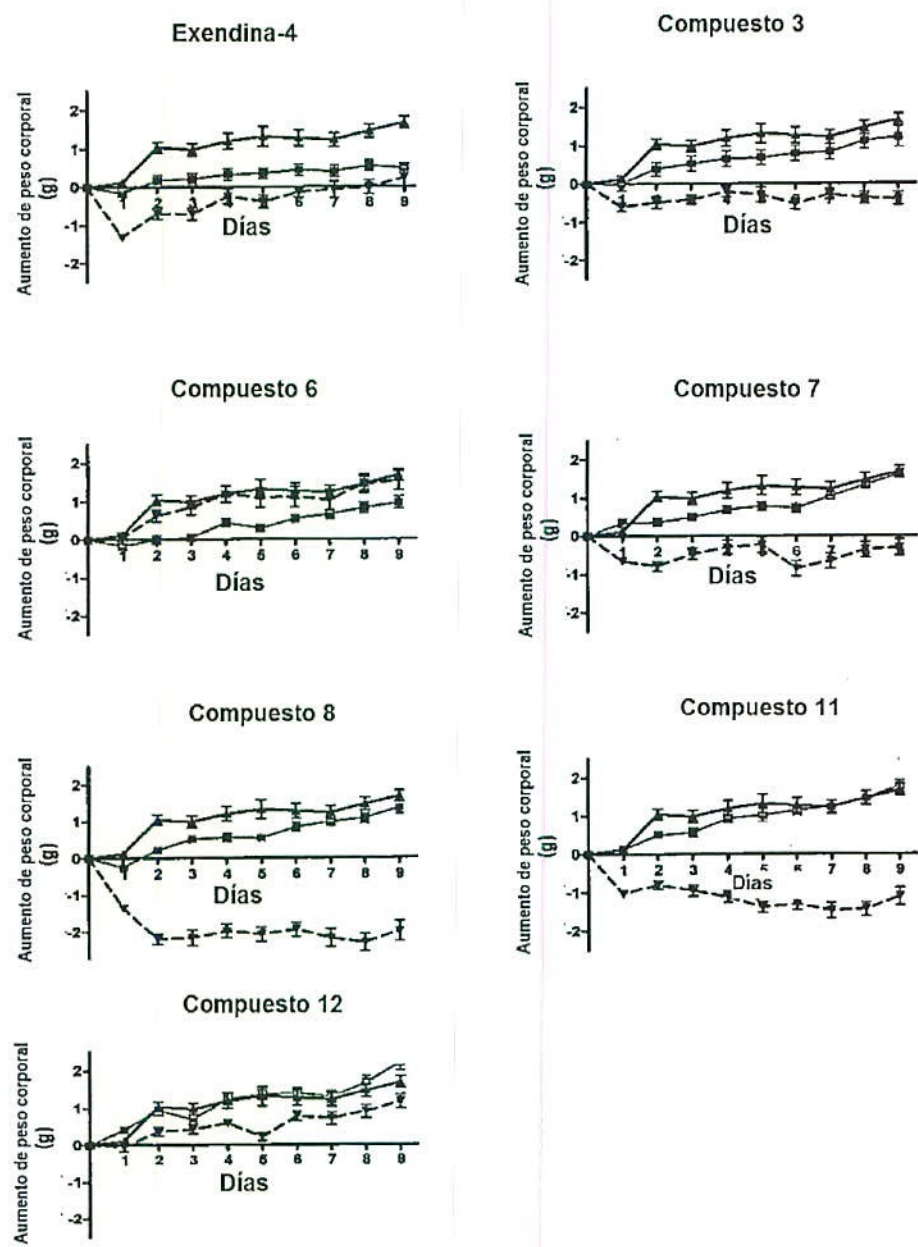


Figura 8

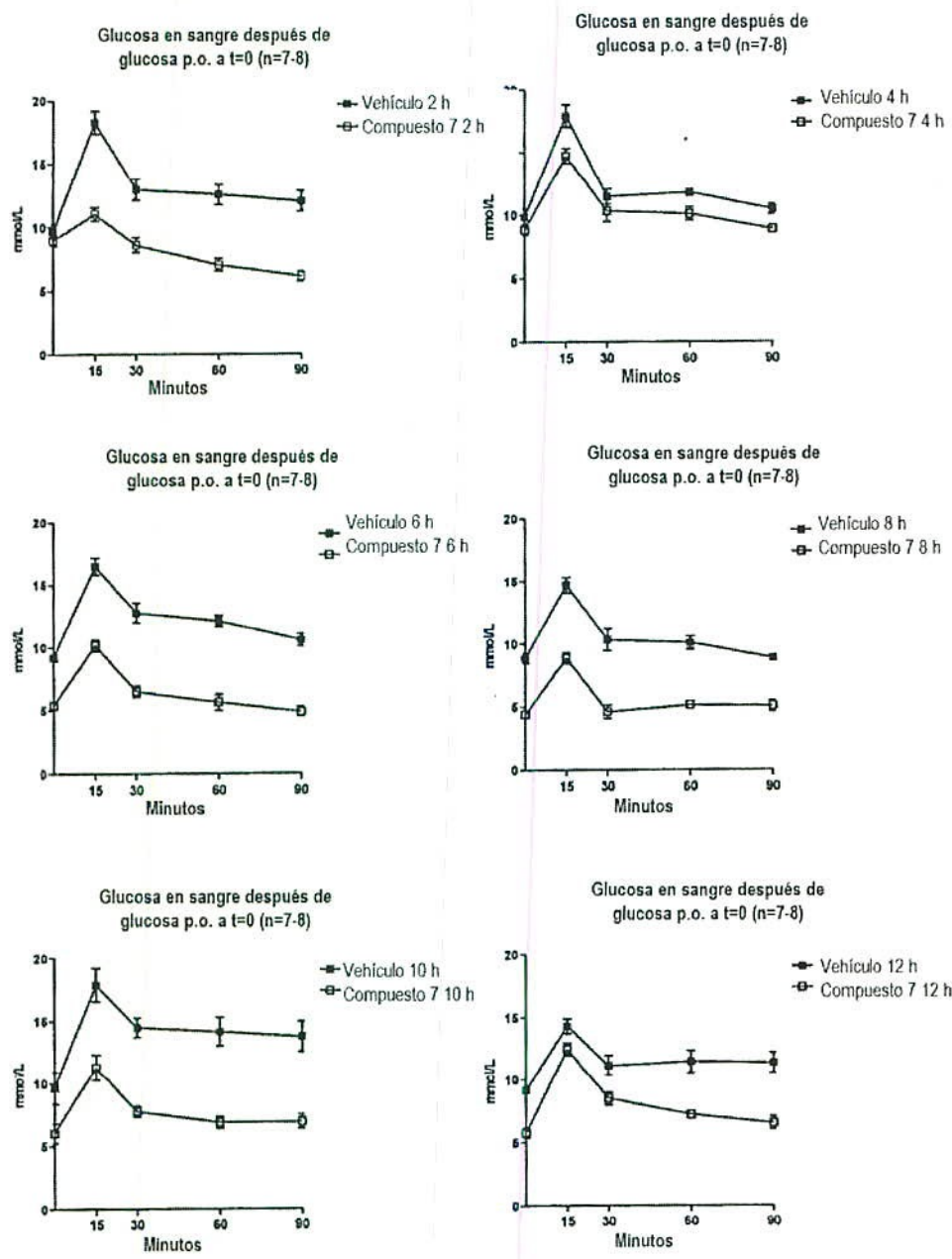


Figura 9

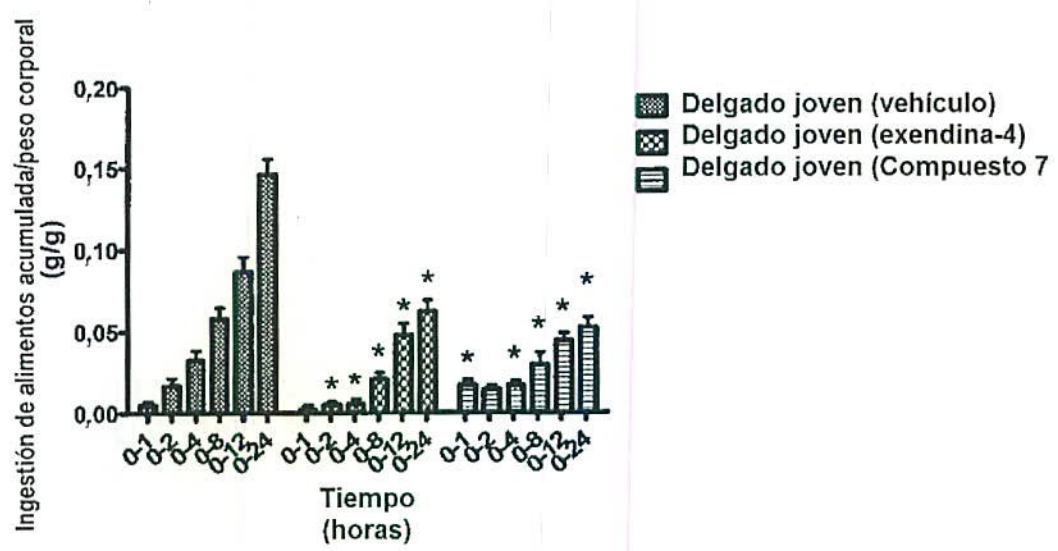


Figura 10

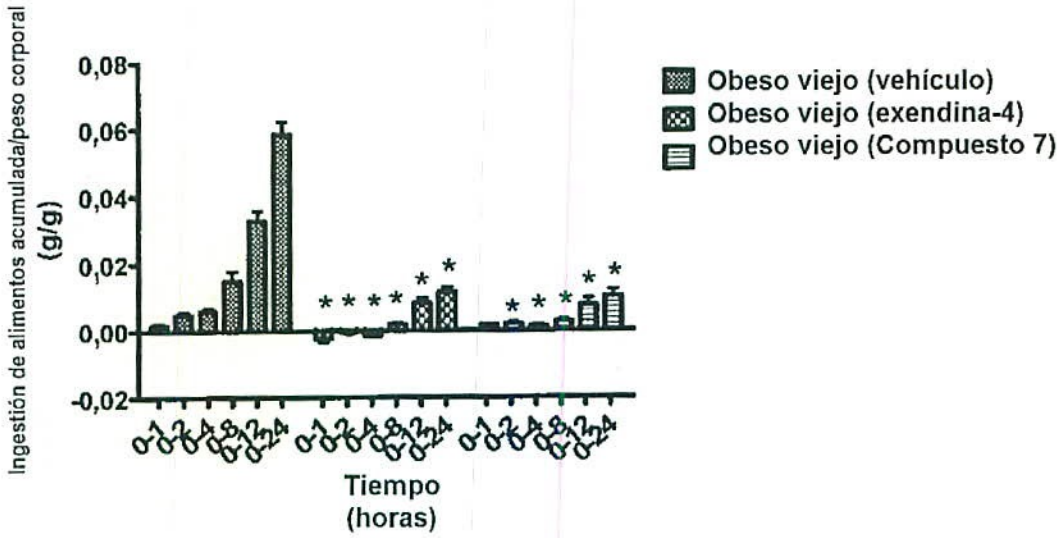
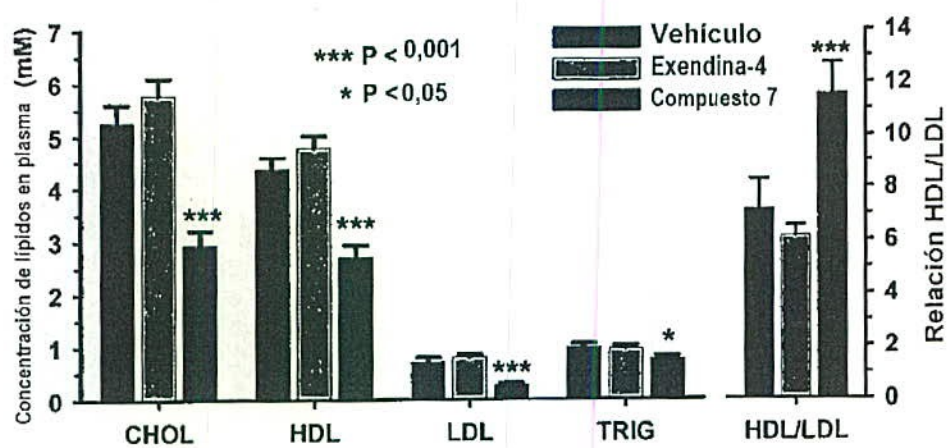
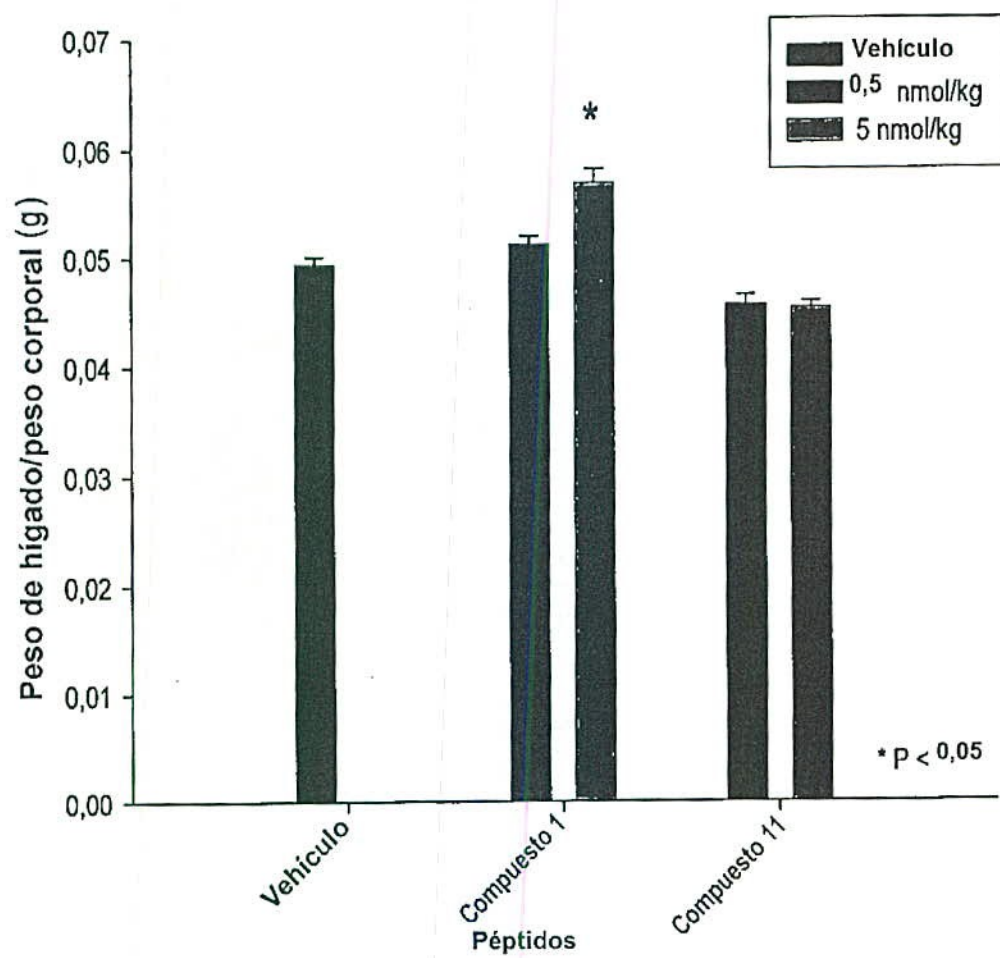


Figura 11



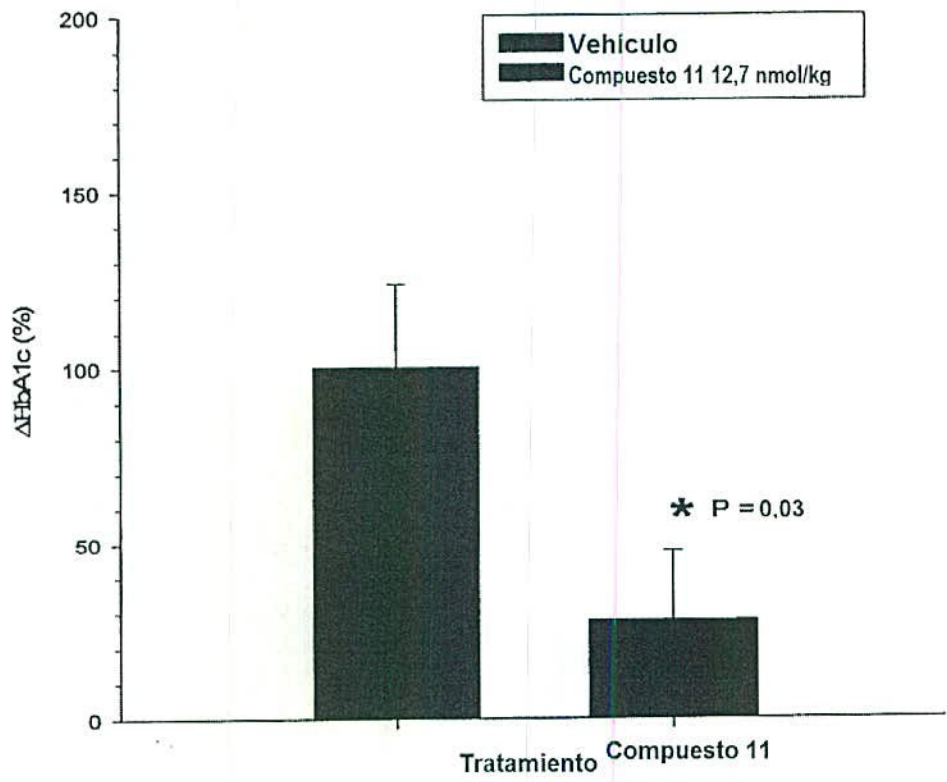
21

Figura 12



12

Figura 13



1/3

GRF-FP-6801385-SEQUENCES
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ZEALAND PHARMA A/S

<120> ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS

<130> 057-2010 W01

<140> PCT/DK2010/000099

<141> 24-06-2010

<160> 123

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<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> artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 2

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<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

179

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 se selecciona entre Aib o Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X12 se selecciona entre Lys, Arg y Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> X16 se selecciona entre Arg, Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn,
opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> X17 se selecciona entre Arg o Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn,
unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> X20 se selecciona entre Arg, His o Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr,
Orn, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> X21 se selecciona entre Asp o Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> X24 se selecciona entre Ala o Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn,
opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> X27 se selecciona entre Leu o Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn,
opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<223> x28 se selecciona entre Arg o Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> X30 está ausente o es Glu, Lys, Ser, Cys, Dbu, Dpr, Orn, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 4

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

Xaa Ala Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Ala Xaa
20 25 30

<210> 5
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(Hexadecanoil-gamma-Glu)

<400> 5

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

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

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X12 se selecciona entre Lys, Arg y Leu

<220>

116

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> X16 se selecciona entre Ser y Glu, Lys o Cys, opcionalmente
unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> X17 es Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> X20 se selecciona entre His y Glu, Lys o Cys, opcionalmente
unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 6

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

Xaa Ala Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
20 25

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

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X12 se selecciona entre Lys, Arg y Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> X16 se selecciona entre Ser y Glu, Lys o Cys, opcionalmente
unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE

117

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (17)..(17)
<223> X17 is Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> X20 se selecciona entre His y Glu, Lys o Cys, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 7

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

Xaa Ala Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
20 25

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

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 is Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X12 se selecciona entre Lys y Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> X17 es Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> X20 se selecciona entre His y Glu, Lys o Cys, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 8

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

Xaa Ala Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
 20 25

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

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> X12 se selecciona entre Lys o Arg

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> X17 es Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> X20 se selecciona entre His y Glu, Lys o Cys, opcionalmente unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE

119

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (28)..(28)

<223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 9

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

Xaa Ala Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
20 25

<210> 10

<211> 29

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 is Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X12 se selecciona entre Lys y Arg

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> X17 es Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 10

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

Xaa Ala Ala His Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
20 25

<210> 11

120

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X12 se selecciona entre Lys y Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> X17 es Glu, Lys o Cys, unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> X21 se selecciona entre Asp y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> X24 se selecciona entre Ala y Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> X28 se selecciona entre Ser, Lys y Arg

<400> 11

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

Xaa Ala Ala His Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Ala
20 25

<210> 12
<211> 28
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys se conjuga con un sustituyente lipófilo

<220>

121

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> X28 es Ser o está ausente

<400> 12

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Xaa
 20 25

<210> 13
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 13

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
 20 25

<210> 14
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 14

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
 20 25

<210> 15
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<400> 15

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

122

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 16

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Arg Ala
20 25

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artificial sequence

<400> 17

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 18
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 18

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 19
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

123

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 19

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 20

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 20

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala Lys
20 25 30

<210> 21

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 21

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala Lys
20 25 30

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 22

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

124

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Ser Ala
20 25

<210> 23
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 23

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 24

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 25
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 25

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 26
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

125

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 26

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

Lys Ala Ala Cys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 27

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 27

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

Ser Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 28

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<400> 28

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 29

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala Lys
20 25 30

<210> 30
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 30

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

Lys Ala Ala Arg Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 31

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

927

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<210> 32
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 32

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 33
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 33

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 34
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

128

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<400> 34

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 35
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 35

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 36
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 36

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 37
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 37

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 38
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 38

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 39
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 39

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

GRF-FP-6801385+SEQUENCES

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 40

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 41

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

Lys Ala Ala Cys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<400> 42

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

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

<210> 43
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<400> 43

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 44
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<400> 44

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

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

<210> 45

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 45

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

Lys Ala Ala His Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 46
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<400> 46

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 47
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 47

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 48
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 48

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

Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 49
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 49

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

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

<210> 50
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo
 <400> 50

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Arg Ala
 20 25

<210> 51
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo
 <400> 51

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 52
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo
 <400> 52

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
 20 25

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<210> 53
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 53

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 54

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala Lys
20 25 30

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

1276

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<400> 55

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala Lys
20 25 30

<210> 56
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 56

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Ser Ala
20 25

<210> 57
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 57

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 58
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Cys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 58

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 59
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Cys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 59

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 60
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Cys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 60

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

158
138

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Lys Ala Ala Cys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 61
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 61

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

Ser Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 62
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 62

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 63
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 63

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala Lys
20 25 30

<210> 64
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 64

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

Lys Ala Ala Arg Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 65
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>

150
140

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 65

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 66
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 66

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 67
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>

191

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 67

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 68
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 68

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 69
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 69

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 70
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 70

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 71
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 71

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

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 72
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 esta Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 72

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 73

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 74

144

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 74

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 75
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Cys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 75

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

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 76
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Cys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 76

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

Lys Ala Ala Cys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 77

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Ser esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 77

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 78

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys esta unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo
 <400> 78

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

Ala Ala Glu Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
 20 25

<210> 79
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo
 <400> 79

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 80
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

147

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (17)..(17)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 80

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

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

<210> 81
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 81

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

Lys Ala Ala His Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 82
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Lys está unido de forma covalente a un sustituyente lipófilo

<400> 82

143
148

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 83
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> K(Hexadecanoil-gamma-Glu)

<400> 83

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 84
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 84

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Arg Ala
20 25

<210> 85
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

149

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 85

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

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

<210> 86
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 86

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 87
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 87

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

150

1 5 GRF-FP-6801385-SEQUENCES 10 15

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 88
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 88

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

Lys Ala Ala Arg Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 89
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 89

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<210> 90
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 90

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 91
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 91

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
 20 25

<210> 92
 <211> 29
 <212> PRT

182

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 92

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Ala
20 25

<210> 93

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 93

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 94

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> K(HEXADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 94

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
 20 25

<210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(DODECANOIL-gamma-GLU)

<400> 95

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 96
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(HEXADECANOIL-[3-AMINOPROPANOIL])

150

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<400> 96

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 97
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-[8-AMINOOCCTANOIL])

<400> 97

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 98
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-epsilon-LYS)

<400> 98

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

155

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 99
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL)

<400> 99

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 100
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(OCTADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 100

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 101
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K([2-BUTYLOCTANOIL]-gamma-GLU)
 <400> 101
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 102
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(HEXADECANOIL-[4-AMINOBUTANOIL])
 <400> 102

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 103
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(OCTADECANOIL-gamma-GLU)
 <400> 103

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<210> 104
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(HEXADECANOIL-E)

<400> 104

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 105
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> X2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> K(HEXADECANOIL)

<400> 105

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
 20 25

<210> 106
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia artificial

<220>

158

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(OCTADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 106

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 107
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K([2-BUTYLOCTANOIL]-gamma-GLU)

<400> 107

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 108
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>

159

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-[4-AMINOBUTANOIL])

<400> 108

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 109
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(OCTADECANOIL-gamma-GLU)

<400> 109

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 110
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Artifical sequence

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-E)

<400> 110

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 111
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 111

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 112
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 112

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

161

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 113
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 113

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 114
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 114

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Lys Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 115

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOLYS)

<400> 115

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

Ala Ala Arg Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Arg Ala
20 25

<210> 116
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 116

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

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 117
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

167 163

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 117

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 118

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 118

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

Lys Ala Ala His Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 119

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

104

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 119

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

Lys Ala Ala Glu Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 120
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 120

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Glu Ala
20 25

<210> 121
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE

165
165

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 121

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser
20 25

<210> 122
<211> 27
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 122

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu
20 25

<210> 123
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> K(HEXADECANOIL-ISOGLU)

<400> 123

GRF-FP-6801385-SEQUENCES

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

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

=

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

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N°de solicitud: **DIVISION EXP. 12 – 004.197** (22) Fecha de solicitud: **2012/01/12**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ZEALAND PHARMA A/S**

(72) Inventor(es): **RIBER, Ditte; MEIER, Eddi; DAUGAARD, Jens, Rosengren SKOVGAARD, Marie; TOLBORG, Jakob, Lind; KAMPEN, Gita; BÆK, Camilla, Ærteberg**

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

Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	09251780.4	13/07/2009	EP
	61/225,080	13/07/2009	US
	10157240.2	22/03/2010	EP
	PA 2010 00412	10/05/2010	DK

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **13/02/2012**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **24/06/2010**

No. de solicitud **PCT/DK2010/000099**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **20/01/2011**

No.Publicación: **WO2011/006497 A1**

(54) Título: **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS**

(57) Resumen: Un compuesto que tiene la fórmula: R1-Z-R2; en la que: R1 es H, alquilo C1-4, acetilo, formilo, benzóilo o trifluoroacetilo; R2 es OH o NH2; y Z es un péptido que tiene la fórmula H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-D-Glu)-AAHDFVEWLLSA; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CONTINUA AL RESPALDO

168

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: **DIVISION EXP. 12 – 004.197**

(22) Fecha de solicitud: **2012/01/12**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **ZEALAND PHARMA A/S**

(72) Inventor(es) **RIBER, Ditte; MEIER, Eddi; DAUGAARD, Jens, Rosengren; SKOVGAARD, Marie; TOLBORG, Jakob, Lind; KAMPEN, Gita; BÆK, Camilla, Ærteberg**

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

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		09251780.4		13/07/2009		EP
		61/225,080		13/07/2009		US
		10157240.2		22/03/2010		EP
		PA 2010 00412		10/05/2010		DK

(85) Fecha inicio fase nacional: **13/02/2012**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **24/06/2010**

No. de solicitud **PCT/DK2010/000099**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **20/01/2011** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2013/092703 A2**

(54) Título: **ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN**

PC

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

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

(21) N° de solicitud: DIVISION EXP. 12 – 004.197				(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud: 2012/01/12				(71) Solicitante(s) ZEALAND PHARMA A/S
No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) RIBER, Ditte
09251780.4		13/07/2009	EP	MEIER, Eddi
61/225,080		13/07/2009	US	DAUGAARD, Jens, Rosengren
10157240.2		22/03/2010	EP	SKOVGAARD, Marie
PA 2010 00412		10/05/2010	DK	TOLBORG, Jakob, Lind
				KAMPEN, Gita
				BÆK, Camilla, Ærteberg
				(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13/02/2012				(87) Publicación Internacional
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				20/01/2011 Fecha (dd/mm/aa)
Fecha de presentación de la solicitud: 24/06/2010				N° publicación: WO2011/006497 A1
No. de solicitud PCT/DK2010/000099				
(54) Título:	ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN ACILADOS			

Resumen:

Un compuesto que tiene la fórmula:

R1-Z-R2

en la que

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

R2 es OH o NH2;

y Z es un péptido que tiene la fórmula

H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(hexadecanoil-□-Glu)-AAHDFVEWLLSA;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

170



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0028124

Bogotá D.C., Marzo 10 de 2015 - 12:34:47

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
RECIBO DE CA	999999999	14235	05/02/2015		530.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Divisional Pat. Inv.
Exp. 12004197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-054865- -00000-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004197- -00016-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 171

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

, Marzo 10 de 2015 - 12:34:48

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-054865-00000-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 171

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (E

Completa ☐

Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004197-00016-0000

Fecha: 2015-03-10 15:34:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 171

DIVISION EXP. 12-004.197

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 ☐