

ANÁLOGOS DE AMILINA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a análogos de amilina que son agonistas del receptor de amilina, y a su uso médico en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades, afecciones o trastornos, incluyendo el tratamiento y/o la prevención del consumo excesivo de alimentos, obesidad y exceso de peso corporal, enfermedades metabólicas y otras afecciones y trastornos descritos en la presente memoria. En particular, la presente invención se refiere a análogos de amilina estables que tienen una larga duración de acción y son bien adecuados para su uso en forma de una formulación líquida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La amilina es una de una familia de hormonas peptídicas que incluye amilina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, adrenomedulina e intermedina (la intermedina también se conoce como AFP-6) y ha estado implicada en diversas enfermedades y trastornos metabólicos. La amilina humana se aisló, purificó y caracterizó por primera vez como el componente principal de los depósitos amiloides en los islotes de páncreas de pacientes con diabetes tipo 2.

La amilina humana nativa es un péptido de 37 aminoácidos que tiene la fórmula



en donde H- en el extremo N-terminal designa un átomo de hidrógeno, que corresponde a la presencia de un grupo amino libre en el residuo de aminoácido N-terminal [es decir, el residuo de lisina (K) en la posición de secuencia número 1 en la secuencia mostrada anteriormente]; en donde -NH₂ en el extremo C-terminal indica que el grupo carboxilo C-terminal está en la forma amida; y en donde los paréntesis () asociados con los dos residuos de cisteína (C, Cys) en las posiciones de secuencia 2 y 7 indican la presencia de un puente disulfuro intramolecular entre los dos residuos de Cys en cuestión.

La amilina puede ser beneficiosa en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes y/o obesidad. Se cree que la amilina regula el vaciado gástrico y suprime la secreción de glucagón y la ingesta de alimentos, regulando de este modo la velocidad de liberación de glucosa a la circulación. La amilina parece complementar las acciones de la insulina. En comparación con los adultos sanos, los pacientes con diabetes tipo 1 no tienen amilina circulante, y los pacientes con diabetes tipo 2 presentan concentraciones reducidas de amilina postprandial. En estudios en humanos, un análogo de amilina conocido como pramlintida, descrito en WO93/10146 y que tiene la secuencia Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr, que también posee un puente disulfuro entre los residuos de Cys en las posiciones 2 y 7, se ha demostrado que reduce el peso corporal o reduce el aumento de peso. Un análogo de amilina alternativo que incorpora residuos N-metilados y que tiene una tendencia reducida a la fibrilación, denominado IAPP-GI, ha sido descrito por Yan et al. (PNAS, 103 (7), 2046 - 2051, 2006). Sin embargo, IAPP-GI parece tener una actividad más baja que la amilina nativa. Otros análogos de amilina o pramlintida se describen en WO2013/156594, WO2012/168430, WO2012/168431 y WO2012/168432, así como en WO2006/042745.

Se cree que la obesidad es un factor causal importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2, que constituye un problema de salud creciente y mundial. Las enfermedades o trastornos que pueden desarrollarse como consecuencia de la diabetes no tratada incluyen enfermedad cardiovascular y de las arterias periféricas, complicaciones micro y macrovasculares, accidente cerebrovascular y ciertas formas de cáncer, particularmente cánceres hematopoyéticos.

Existe una necesidad en la técnica de otros análogos de amilina. Por ejemplo, los análogos de amilina que muestran una tendencia reducida a la fibrilación y/o una alta estabilidad química en o alrededor del pH 7 podrían permitir una formulación en o cerca del pH fisiológico. Los análogos de amilina que tienen altos niveles de actividad agonista en el receptor de amilina y/o vidas medias de eliminación de

plasma adecuadamente largas, también pueden permitir intervalos más largos entre la dosificación que es posible actualmente (por ejemplo, una vez por semana, o incluso menos frecuentemente) y, por ende, mejorar el cumplimiento del paciente.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son análogos de amilina humana.

En un primer aspecto, la invención proporciona un análogo de amilina que es un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo C_{1-4} , benzoílo o alquilo C_{1-4} , o un resto ('moiety') que prolonga la vida media M, en donde M está opcionalmente unido a Z a través de un resto enlazador L;

15 R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

Z es una secuencia de aminoácidos de fórmula I:

Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

20 en donde:

X3 se selecciona del grupo que consiste en Asn, Gly, Pro y Gln;

X10 se selecciona del grupo que consiste en Gln, Asp y Glu;

X14 se selecciona del grupo que consiste en Asp, His, Asn y Aad;

X17 se selecciona del grupo que consiste en His, Asn, Gln, Glu, Thr, Val, Lys

25 y Aad;

X19-X20 se selecciona del grupo que consiste en Ser-Ser, Val-Val, Ser-Val y Val-Ser, o está ausente;

X31 se selecciona del grupo que consiste en Asp, Glu y Asn;

30 Aad, Gly y Thr; y

X37 se selecciona del grupo que consiste en Pro, Apr y Hyp;
y en donde el compuesto tiene al menos un residuo seleccionado de:

X3 es Gln;

X14 es His, Asn o Aad;

5 X17 es Asn, Gln, Glu, Thr o Aad;

X19-X20 es Val-Ser o Ser-Val; y

X35 es Ser, Phe, Orn, Aad, Gly o Thr;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

A lo largo de esta especificación, las posiciones de aminoácidos de los
10 análogos de amilina se ennumeran de acuerdo con la posición correspondiente en
amilina humana que tiene la secuencia mostrada anteriormente. La secuencia de
Fórmula I (y otras fórmulas de la presente invención) contiene una delección de dos
aminoácidos correspondiente a los dos residuos Asn21 y Asn22 de amilina humana.
Por lo tanto, para facilitar la comparación con la secuencia de amilina, el residuo
15 Phe inmediatamente C-terminal (aguas abajo) de la posición X20 se designa como
posición 23, ya que se alinea con Phe23 de amilina humana. Por lo tanto, la
numeración de cualquier residuo dado en la Fórmula I anterior y en otras fórmulas
en otra parte de esta especificación, refleja el residuo correspondiente en amilina
humana cuando está alineada óptimamente con la misma y no refleja
20 necesariamente su posición lineal en la secuencia particular.

(Resultará evidente que cualquiera de las fórmulas relevantes presentadas
en esta especificación podría escribirse para incluir los residuos X21-X22 en las
posiciones apropiadas, en las que X21 y X22 están ausentes).

Se ha encontrado sorprendentemente que la delección simultánea de los
25 residuos en las posiciones X21 y X22 (e incluso adicionalmente en las posiciones
X19 y X20) conduce a análogos de amilina activos y estables. Además, sin
pretender limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que la delección de estos
residuos puede aumentar la estabilidad química de las moléculas, especialmente a
pH neutro y/o alcalino. También puede reducirse la fibrilación y la precipitación de
30 los compuestos. Así, los compuestos pueden tener propiedades superiores para la

formulación en comparación con los análogos de amilina existentes.

Además, los compuestos aquí descritos muestran actividad similar o incluso aumentada en comparación con la amilina de tipo salvaje (por ejemplo, actividad agonista en los receptores hAMYR3 y/o hAMYR1 y/o hCTR2), a pesar de estar metilada en las mismas posiciones que IAPP-GI (que tiene actividad menor que la amilina de tipo salvaje).

En algunas realizaciones de fórmula I puede ser deseable que:

X31 es Glu;

X19-X20 es Ser-Ser o está ausente; y/o

10 X37 es Hyp o Pro.

Puede ser deseable que el análogo de amilina contenga al menos uno de His14, Asn14, Aad14, Gln17 y Thr17.

Si X14 es Asp, entonces puede ser deseable que X17 sea Asn, Gln, Glu, Thr o Aad.

15 X17 es Gln puede ser particularmente preferido.

En algunas circunstancias, puede ser deseable que X35 no sea un residuo hidrófobo, por ejemplo, Phe. Dichos residuos pueden aumentar la tendencia hacia la fibrilación en algunas formulaciones.

Z puede ser una secuencia de aminoácidos de fórmula II:

20 Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II);

en donde:

X3 se selecciona del grupo que consiste en Asn, Gly y Gln;

25 X10 se selecciona del grupo que consiste en Gln, Asp y Glu;

X14 se selecciona del grupo que consiste en Asp, His y Aad;

X17 se selecciona del grupo que consiste en His, Asn, Gln, Glu, Lys y Aad;

X19-X20 es Ser-Ser o está ausente;

30 X35 se selecciona del grupo que consiste en Asp, Glu, Asn, Ser, Orn, Aad, Gly y Thr; y

X37 se selecciona del grupo que consiste en Pro y Hyp;
y en donde el compuesto tiene al menos un residuo seleccionado de:

X3 es Gln;

X14 es His o Aad;

5 X17 es Asn, Gln, Glu o Aad; y

X35 es Ser, Phe, Orn, Aad, Gly o Thr.

En algunas realizaciones de fórmula II, X17 puede seleccionarse entre His y Gln.

Z puede ser una secuencia de aminoácidos de fórmula III:

10 Arg-Cys-X3-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

en donde:

X3 se selecciona del grupo que consiste en Asn, Gly y Gln;

15 X10 se selecciona del grupo que consiste en Gln, Asp y Glu;

X14 se selecciona del grupo que consiste en Asp, His y Aad;

X17 se selecciona del grupo que consiste en His y Gln;

X19-X20 es Ser-Ser o está ausente;

X35 se selecciona del grupo que consiste en Asp, Glu, Asn, Aad y Gly; y

20 X37 se selecciona del grupo que consiste en Pro y Hyp;

y en donde el compuesto tiene al menos un residuo seleccionado de:

X3 es Gln;

X14 es His o Aad;

X17 es Gln; y

25 X35 es Aad.

En cualquiera de las fórmulas descritas anteriormente, puede ser deseable que:

X10 se selecciona entre Gln y Glu;

y/o

30 X35 se selecciona de Asp, Glu, Asn y Aad, por ejemplo, X35 se selecciona

de Asp y Asn.

Adicionalmente o alternativamente, puede ser que X3 se seleccione entre Asn y Gly y/o X17 sea Gln. Se cree que la presencia de Gln en la posición X17 se correlaciona con buenos niveles de estabilidad química y física.

- 5 Adicionalmente o alternativamente, X35 es Asn y/o X37 es Hyp.
En algunas realizaciones de las fórmulas descritas anteriormente:

X3 es Gln;

X10 se selecciona entre Glu y Asp;

X14 se selecciona entre His y Aad;

- 10 X35 se selecciona entre Gly y Asn; y

X37 se selecciona entre Pro y Hyp.

En otras realizaciones de las fórmulas descritas anteriormente:

X3 es Gly;

X10 se selecciona entre Glu y Asp;

- 15 X14 se selecciona entre His y Aad;

X35 se selecciona entre Gly y Asn; y

X37 se selecciona entre Pro y Hyp.

Las combinaciones de residuos específicos que pueden estar presentes en cualquiera de los análogos de amilina descritos incluyen:

- 20 Gly3 + Glu10;

Asn3 + Glu10;

Gln³ + Glu10;

Asn³ + Gln10; o

Gln3 + Asp10.

- 25 En algunas realizaciones, X14 se selecciona entre His y Aad, y/o X17 es Gln.

Por ejemplo, la combinación de Aad14 y Gln17 parece proporcionar una buena actividad.

Adicionalmente o alternativamente, X17 puede ser Gln, X31 puede ser Glu y X37 puede ser Hyp, es decir, el análogo puede contener la combinación Gln17 +

- 30 Glu31 + Hyp37.

En algunas realizaciones, X19-X20 es Ser-Ser. En otras realizaciones X19-X20 está ausente.

Ciertas combinaciones de residuos que pueden ser favorables para la estabilidad química incluyen:

- 5 X3 es Gly, X10 es Glu y X14 es His;
 X3 se selecciona entre Asn y Gln, X10 es Glu y X14 es His;
 X3 es Gly, X10 es Glu y X14 se selecciona entre Aad y Asp;
 X10 es Asp y X14 es Aad;
 X14 se selecciona entre Aad y His, X31 es Glu y X37 se selecciona de Pro y
 10 Hyp; y
 X14 es Aad, X31 es Glu y X37 es Hyp.

De estas combinaciones, las siguientes pueden tener (o alternativamente) un efecto favorable sobre la actividad:

- X3 es Gly, X10 es Glu y X14 se selecciona entre Aad y Asp;
 15 X14 se selecciona entre Aad y His, X31 es Glu y X37 se selecciona de Pro y
 Hyp;
 X14 es Aad, X31 es Glu y X37 es Hyp.

Por ejemplo, el compuesto puede comprender los residuos:

- Gly³ + Glu¹⁰ + His¹⁴
 20 Asn³ + Glu¹⁰ + His¹⁴;
 Gln³ + Glu¹⁰ + His¹⁴;
 Gly³ + Glu¹⁰ + Aad¹⁴;
 Gly³ + Glu¹⁰ + Asp¹⁴;
 Asp¹⁰ + Aad¹⁴;
 25 His¹⁴ + Glu³¹ + Pro³⁷
 His¹⁴ + Glu³¹ + Hyp³⁷
 Aad¹⁴ + Glu³¹ + Pro³⁷; y
 Aad¹⁴ + Glu³¹ + Hyp³⁷.

Todavía otras combinaciones de residuos deseables incluyen:

- 30 Gly³ + Glu³¹;

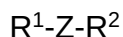
Gly3 + Ser19 + Ser20 + Glu31

Gly3 + Glu10 + Glu31 + Asn35 + Hyp37; y

Gly3 + Glu10 + Ser19 + Ser20 + Glu31 + Asn35 + Hyp37.

Cualquiera de los residuos y combinaciones de residuos descritos
5 anteriormente se pueden combinar excepto cuando son incompatibles entre sí.

La invención también proporciona un análogo de amilina que es un
compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

10 R^1 es hidrógeno, acilo C_{1-4} , benzoílo o alquilo C_{1-4} , o un resto que prolonga la
vida media M, en donde M está opcionalmente unido a Z a través de un resto
enlazador L;

R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

Z es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

15 RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP;
RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr; y
RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Así, el análogo de amilina puede tener la fórmula:



en donde:

R^1 es hidrógeno, acilo C_{1-4} , benzoílo o alquilo C_{1-4} , o un resto que prolonga la
vida media M, en donde M está opcionalmente unido a Z a través de un resto
enlazador L;

25 R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

Z es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNT-Hyp
30 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNT-Hyp

RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
5 RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCNTATCATQRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
10 RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCNTATCATQRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCNTATCATQRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
15 RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNP
RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCPTATCATDRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNP
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
20 RCPTATCATDRLAHFLHRSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNP
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
25 RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP-Hyp
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP
30 RCGTATCATERLAHFLEPSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSP

RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP
 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFTP
 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 5 RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSFT-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-
 Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Apr
 10 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-TP
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 15 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Orn-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSS-Aad-T-Hyp
 RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 20 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTDVGSNT-Hyp
 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSDT-Hyp
 25 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP
 RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP
 30 RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSNTP

RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 5 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
 10 RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSAad-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 15 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTTP
 RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLERSSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSSTP
 20 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSSST-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 25 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGT-Hyp
 RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
 RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSGTP
 RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP-Hyp
 30 RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R^1 es M o M-L- y/o R^2 es NH_2 .

Los análogos específicos de la amilina de la invención incluyen:

- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 5 LSSTEVGSETP- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP- NH_2
 10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTNVGSNT-Apr- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTNVGSNT-Apr- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 15 LSSTEVGsNT-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGsNT-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGsNT-Hyp- NH_2
 20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGsST-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGsFT-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGs-Orn-T-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGs-Aad-T-Hyp- NH_2
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGsGT-Hyp- NH_2
 30 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 5 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
 10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 15 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSDTP-NH₂
 20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSDTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 30 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 5 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂
 10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLELRRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 15 LSSTEVGSSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSSTP-NH₂
 20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 30 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGGS-Orn-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGGSST-Apr-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGGSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGGS-Orn-TP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGGS-Orn-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGGS-Aad-T-Hyp-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-T-Hyp-NH₂
- 30 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTDVGSNT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSDT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 20 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 30 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCPTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNNT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSNNT-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNNT-Hyp-NH₂
- 30 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

5 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂

10 [19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGTP-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RCQTATCATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

15 LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂

en donde [19CD] representa [19-carboxinonadecanoilo];

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Cualquiera de las secuencias o compuestos descritos anteriormente puede poseer un puente disulfuro intramolecular formado entre los residuos de cisteína presentes en las posiciones 2 y 7 de la secuencia de aminoácidos (numerados del extremo N al extremo C y correspondientes a los residuos de cisteína presentes en las posiciones 2 y 7 de amilina humana). En general, puede ser deseable que los compuestos posean tal puente disulfuro en el momento de la administración a un sujeto, pero se entenderá que la invención se extiende a compuestos que tienen las secuencias de aminoácidos especificadas antes de la formación del disulfuro. La presencia del disulfuro se puede indicar mediante paréntesis () después de cada residuo de cisteína relevante en la secuencia. Todas las fórmulas genéricas y específicas proporcionadas anteriormente deben interpretarse en consecuencia para incluir esta posibilidad. Así, por ejemplo, las Fórmulas I, II y III pueden mostrarse como sigue:

Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-X31-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I);

Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (II); y

Arg-Cys()-X3-Thr-Ala-Thr-Cys()-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-Leu-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (III);

10 mientras que los compuestos específicos enlistados anteriormente pueden designarse como sigue:

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 1)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto2)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 3)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂ (Compuesto 4)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂ (Compuesto 5)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 6)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 7)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 8)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH₂ (Compuesto 9)

30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Compuesto 10)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGST-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 11)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGST-Aad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 12)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 13)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 14)
 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-NH₂ (Compuesto 15)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-NH₂ (Compuesto 16).
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 17)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 18)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 19)
 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 20)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 21)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 22)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTDVGSDTP-NH₂ (Compuesto 23)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 24)
 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTDVGSNTP-NH₂ (Compuesto 25)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 26)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTDVGSDTP-NH₂ (Compuesto 27)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 28)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 29)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 30)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 31)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 32)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 33)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 34)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 35)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 36)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 37)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 38)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSFTP-NH₂ (Compuesto 39)
- 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSTFP-NH₂ (Compuesto 40)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 41)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Compuesto 42)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 43)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGST-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 44)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Apr-NH₂ (Compuesto 45)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 46)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGST-Orn-TP-NH₂ (Compuesto 47)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 48)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 49)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFL-Aad-RSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 20 LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 50)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGST-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 51)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 52)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGST-Aad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 53)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 54)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 30

- LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 55)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 56)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 5 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 57)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 58)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 59)
 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSDH-Hyp-NH₂ (Compuesto 60)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 61)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 15 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 62)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 63)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 64)
 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 65)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 66)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 67)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 68)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSH-Hyp-NH₂ (Compuesto 69)
 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 70)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 71)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 5 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 72)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 73)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 74)
 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 75)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 76)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 15 LSSTEVGSNTHyp-NH₂ (Compuesto 77)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 78)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 79)
 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGTP-NH₂ (Compuesto 80)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 81)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGSTTP-NH₂ (Compuesto 82)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 83)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLERSSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 84)
 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 85)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 86)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

5 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 87)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 88)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 89)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 90)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 91)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

15 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 92)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 93)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGTP-NH₂ (Compuesto 94)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 95)

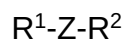
[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 96)

en donde [19CD] representa [19-carboxinonadecanoilo];

25 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones, el análogo de amilina de la invención no es un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

30 R¹ es hidrógeno, acilo C₁₋₄, benzoílo o alquilo C₁₋₄, o un resto que prolonga la

vida media M, en donde M está opcionalmente unido a Z a través de un resto enlazador L;

R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

Z es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 5 RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr
 10 RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsFT-Hyp
 15 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Orn-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Aad-T-Hyp
 RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsGT-Hyp
 RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP
 RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP
 20 y
 RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por ejemplo, en tales realizaciones, el compuesto no es:

- [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 25 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂
 30 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLADFLHRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTNVGSNT-Apr-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTNVGSNT-Apr-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
- 10 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGST-Orn-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Aad-T-Hyp-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGST-Hyp-NH₂
- 20 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTP-NH₂
 [19CD]-isoGlu-RCGTATCATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTP-NH₂
- o
- 25 [19CD]-isoGlu-RCNTATCATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTP-NH₂;
 (en donde [19CD] representa [19-carboxinonadecanoilo])
 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 o cualquiera de dichos compuestos comprende un puente disulfuro
- 30 intramolecular formado entre los residuos de cisteína presentes en las posiciones 2

y 7 de la secuencia de aminoácidos.

La invención proporciona además una composición que comprende un análogo de amilina como se ha descrito anteriormente. La composición puede ser una composición farmacéutica, y puede comprender un portador, excipiente o
5 vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un método para la síntesis de un análogo de amilina como se ha descrito anteriormente. El método puede comprender las etapas de sintetizar el péptido mediante metodología en fase sólida o en fase líquida, y opcionalmente aislar y/o purificar el producto final. El método puede
10 comprender además la etapa de formar un enlace disulfuro entre los grupos tiol de las cadenas laterales de cisteína en las posiciones 2 y 7.

La presente invención proporciona además un análogo de amilina de la invención para uso en un método de tratamiento médico.

Los análogos de amilina son útiles, entre otros, en la reducción de la ingesta
15 de alimentos, la promoción de la pérdida de peso, y la inhibición o reducción del aumento de peso. Como resultado, pueden usarse para el tratamiento de varias afecciones, enfermedades o trastornos en un sujeto, incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad y diversas afecciones, enfermedades o trastornos relacionados con la obesidad, tales como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2), hipertensión,
20 dislipidemia, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular. El sujeto puede verse afectado por la obesidad acompañada por al menos una afección co-mórbida relacionada con el peso, tal como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular. Se entenderá que los análogos de amilina pueden así administrarse a sujetos afectados
25 por afecciones caracterizadas por un control inadecuado del apetito o de otra forma sobrealimentación, tal como el trastorno por hiperfagia y el síndrome de Prader-Willi. Queda claro que los análogos pueden usarse para el tratamiento de combinaciones de las condiciones descritas.

Por lo tanto, la invención proporciona un análogo de amilina de la invención
30 para uso en un método de tratamiento, inhibición o reducción del aumento de peso,

promoviendo la pérdida de peso y/o reduciendo el exceso de peso corporal. El tratamiento puede lograrse, por ejemplo, mediante el control del apetito, la alimentación, la ingesta de alimentos, la ingesta de calorías y/o el gasto energético.

La invención también proporciona un análogo de amilina de la invención para su uso en un método de tratamiento de la obesidad así como enfermedades, trastornos y afecciones de salud asociados, incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad mórbida, obesidad antes de la cirugía, inflamación relacionada con la obesidad, enfermedad de la vesícula biliar relacionada con la obesidad y obesidad inducida por apnea del sueño y problemas respiratorios, degeneración del cartílago, osteoartritis y complicaciones de la salud reproductiva de la obesidad o el sobrepeso, tal como la infertilidad. El sujeto puede verse afectado por la obesidad acompañada por al menos una condición co-mórbida relacionada con el peso, tal como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular.

La invención proporciona también un análogo de amilina de la invención para uso en un método de prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, pre-diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), estados de enfermedad asociados con niveles elevados de glucosa en la sangre, enfermedad metabólica incluyendo síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia aterogénica, esteatosis hepática ("hígado graso", incluyendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye por sí misma esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), insuficiencia renal, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), enfermedad macrovascular, enfermedad microvascular, corazón diabético (incluyendo cardiomiopatía diabética e insuficiencia cardíaca como complicación diabética), cardiopatía coronaria, enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona un análogo de amilina de la invención para su uso en un método para reducir los niveles de LDL circulante y/o aumentar la proporción de HDL/LDL.

Los efectos de los análogos de amilina en estas afecciones pueden estar mediados totalmente o en parte a través de un efecto sobre el peso corporal, o pueden ser independientes de los mismos.

La invención proporciona además el uso de un análogo de amilina de la
5 invención en la fabricación de un medicamento para tratar, inhibir o reducir la ganancia de peso, promover la pérdida de peso y/o reducir el exceso de peso corporal.

La invención también proporciona el uso de un análogo de amilina de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad así como
10 enfermedades asociadas, trastornos y afecciones de salud, incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad mórbida, obesidad antes de la cirugía, inflamación asociada a la obesidad, enfermedad de la vesícula biliar relacionada con la obesidad y apnea del sueño inducida por obesidad y problemas respiratorios, degeneración del cartílago, osteoartritis y complicaciones de la salud reproductiva de la obesidad o el
15 sobrepeso, tal como la infertilidad. El sujeto puede verse afectado por la obesidad acompañada por al menos una condición co-mórbida relacionada con el peso, tal como diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular.

La invención también proporciona el uso de un análogo de amilina de la
20 invención en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, prediabetes, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), estados de enfermedad asociados con niveles elevados de glucosa en la sangre, enfermedad metabólica incluyendo síndrome metabólico, hiperglucemia,
25 hipertensión, dislipidemia aterogénica, esteatosis hepática ("hígado graso", incluyendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye por sí misma esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), insuficiencia renal, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), enfermedad macrovascular, enfermedad microvascular, corazón diabético (incluyendo cardiomiopatía diabética e
30 insuficiencia cardíaca como complicación diabética), cardiopatía coronaria,

enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona el uso de un análogo de amilina de la invención en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de LDL
5 circulante y/o aumentar la proporción de HDL/LDL.

La invención proporciona además un método para tratar, inhibir o reducir la ganancia de peso, promover la pérdida de peso y/o reducir el exceso de peso corporal en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de amilina de la invención.

10 La invención también proporciona un método para tratar la obesidad así como enfermedades, trastornos y afecciones de salud asociados, incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad mórbida, obesidad antes de la cirugía, inflamación relacionada con la obesidad, enfermedad de la vesícula biliar asociada con la obesidad y apnea del sueño inducida por obesidad y problemas respiratorios, degeneración del
15 cartílago, osteoartritis y complicaciones de la salud reproductiva de la obesidad o el sobrepeso, tal como la infertilidad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de amilina de la invención. El sujeto puede verse afectado por la obesidad acompañada por al menos una condición co-mórbida relacionada con el peso, tal como diabetes (por ejemplo,
20 diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, apnea del sueño y enfermedad cardiovascular.

La invención también proporciona un método de prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, prediabetes, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), estados
25 de enfermedad asociados con niveles elevados de glucosa en la sangre, enfermedad metabólica incluyendo síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia aterogénica, esteatosis hepática ("hígado graso", incluyendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye por sí misma esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), insuficiencia renal, arteriosclerosis
30 (por ejemplo, aterosclerosis), enfermedad macrovascular, enfermedad

microvascular, corazón diabético (incluyendo cardiomiopatía diabética e insuficiencia cardíaca como complicación diabética), cardiopatía coronaria, enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular, y combinaciones de los mismos, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un análogo de amilina de la invención.

La invención proporciona además un método para reducir los niveles de LDL en circulación y/o aumentar la proporción de HDL/LDL en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de amilina de la invención.

10 La invención proporciona además el uso de un análogo de amilina como se ha descrito anteriormente en un método cosmético de pérdida de peso (es decir, no terapéutico). Se entenderá que las referencias a usos terapéuticos de análogos de amilina y métodos que comprenden la administración de análogos de amilina pueden tomarse igualmente para abarcar usos y administración de tales
15 composiciones.

Otros aspectos y realizaciones de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 A menos que se defina de otro modo en la presente memoria, los términos científicos y técnicos usados en este documento tendrán los significados que comúnmente comprenden los expertos en la técnica. Generalmente, la nomenclatura aquí empleada en relación con las técnicas de química, biología molecular, biología de células y cáncer, inmunología, microbiología, farmacología y
25 química de proteínas y ácidos nucleicos, aquí descrita, es bien conocida y usada comúnmente en la técnica.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente publicadas referidas en esta solicitud se incorporan específicamente por referencia en la presente memoria. En caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo sus
30 definiciones específicas, controlará.

A lo largo de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo" se entenderá que implica la inclusión de un entero o componente declarado, o de un grupo declarado de números enteros o componentes, pero no la exclusión de ningún otro entero o componente o grupo de números enteros o componentes.

Las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen los plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "incluye" se utiliza para significar "incluyendo pero no limitado a". "Incluye" e "incluyendo pero no limitado a" se usan indistintamente.

Los términos "paciente", "sujeto" y "individuo" pueden usarse indistintamente y pueden referirse a un ser humano o un animal no humano. Los sujetos son normalmente mamíferos, incluyendo humanos, primates no humanos (incluyendo monos grandes, monos del Viejo Mundo y monos del Nuevo Mundo), animales de ganado (por ejemplo, bovinos, porcinos), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar una sal que no es perjudicial para un paciente o sujeto al cual se administra la sal en cuestión. Puede ser adecuadamente una sal elegida, por ejemplo, entre sales de adición de ácido y sales básicas. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de cloruro, sales de citrato y sales de acetato. Ejemplos de sales básicas incluyen sales en las que el catión se selecciona entre cationes de metal alcalino, tales como iones sodio o potasio, cationes de metal alcalinotérreo, tales como iones calcio o magnesio, así como iones amonio sustituidos, tales como iones del tipo $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 de manera independiente normalmente designan hidrógeno, opcionalmente alquilo C_{1-6} sustituido u opcionalmente alqueno C_{2-6} sustituido. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} relevantes incluyen grupos metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo. Ejemplos de grupos alqueno C_{2-6} de posible relevancia incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Alfonso R.

Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (y ediciones más recientes del mismo), en la "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3ª edición, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, EUA, 2007, y en *J. Pharm. Sci.* 66: 2 (1977).

5 El término "solvato" en el contexto de la presente invención se refiere a un complejo de estequiometría definida formado entre un soluto (en su caso, un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención) y un disolvente. El disolvente en esta conexión puede ser, por ejemplo, agua, etanol u otra especie orgánica farmacéuticamente aceptable, normalmente de pequeño
10 tamaño molecular, tal como, pero sin limitarse a, ácido acético o ácido láctico. Cuando el disolvente en cuestión es agua, tal solvato se denomina normalmente hidrato.

El término "agonista" tal como se emplea en el contexto de la invención, se refiere a una sustancia que activa el tipo de receptor en cuestión, normalmente
15 uniéndolo (es decir, como un ligando).

Cada realización de la invención aquí descrita puede tomarse sola o en combinación con una o más realizaciones adicionales de la invención.

A lo largo de la presente especificación, a menos que los aminoácidos de origen natural se refieran por su nombre completo (por ejemplo, alanina, arginina, etc.), se designan por sus abreviaturas convencionales de tres letras o de una sola
20 letra (por ejemplo, Ala o A para alanina, Arg o R para arginina, etc.). En el caso de ciertos aminoácidos menos comunes o de origen no natural (es decir, aminoácidos distintos de los 20 codificados por el código genético estándar de mamífero), a menos que se refieran por su nombre completo (por ejemplo, sarcosina, ornitina, etc.) se emplean frecuentemente códigos de tres o cuatro caracteres para sus
25 residuos, incluyendo Orn (ornitina, es decir ácido 2,5-diaminopentanoico), Aib (ácido α -aminoisobutírico), Dab (ácido 2,4-diaminobutanoico), Dap (ácido 2,3-diaminopropanoico), Har (homoarginina), γ -Glu (ácido γ -glutámico), Gaba (γ -aminobutanoico), β -Ala (es decir, ácido 3-aminopropanoico), 8Ado (ácido 8-amino-
30 3,6-dioxaoctanoico).

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a las formas isoméricas L de los aminoácidos en cuestión.

Las abreviaturas adicionales incluyen las siguientes:

- Gly(Me): N-metilglicina [también conocida como sarcosina (Sar)]
- 5 Ile (Me): N - metilisoleucina
- Aad: ácido 2-aminoadípico, por ejemplo, ácido (2S)-2-aminoadípico [también ácido (2S)-2-aminohexanodioico], también conocido como ácido homo-glutámico
- Apr: 4-aminoprolina, por ejemplo, (2S,4R)-4-aminoprolina
- 10 [También denominada (4R)-4-amino-L-prolina]
- Hyp: 4-hidroxiprolina, por ejemplo, (2S,4R)-4-hidroxiprolina [También denominada (4R)-4-hidroxi-L-prolina]

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria en el contexto de los métodos de tratamiento descritos

15 anteriormente u otras intervenciones terapéuticas de acuerdo con la invención se refiere a una cantidad que es suficiente para curar, mejorar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de la enfermedad, trastorno o afección particular que es el objeto del tratamiento u otra intervención terapéutica en cuestión, por ejemplo, según se mide por criterios de valoración clínicos

20 establecidos u otros biomarcadores (establecidos o experimentales). Una cantidad terapéuticamente relevante puede ser determinada empíricamente por un experto en la técnica con base en la indicación que se trata o se previene y al sujeto al que se administra la cantidad terapéuticamente relevante. Por ejemplo, el experto en la materia puede medir uno o más de los indicadores de bioactividad clínicamente

25 relevantes descritos en la presente memoria, por ejemplo, niveles de lípidos plasmáticos, niveles de glucosa en sangre o liberación de insulina. El experto en la materia puede determinar una cantidad clínicamente relevante a través de mediciones *in vitro* o *in vivo*. Otras mediciones a modo de ejemplo incluyen aumento de peso, pérdida de peso y cambio en la presión sanguínea.

30 Una cantidad adecuada para lograr cualquiera o todos estos efectos se define

define como una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad administrada y el método de administración pueden adaptarse para conseguir una eficacia óptima. Una cantidad eficaz para un propósito determinado dependerá, entre otras cosas, de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección que sea objeto del tratamiento particular u otra intervención terapéutica, del peso corporal y del estado general del sujeto en cuestión, dieta, en una posible medicación concurrente, y en otros factores bien conocidos por los expertos en las artes médicas. La determinación de un tamaño de dosificación y régimen de dosificación apropiados más apropiados para la administración de un péptido o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la invención a un ser humano puede guiarse por los resultados obtenidos por la presente invención y pueden confirmarse mediante estudios clínicos apropiadamente diseñados. Una dosis eficaz y un protocolo de tratamiento pueden determinarse por medios convencionales, comenzando con una dosis baja en animales de laboratorio y luego aumentando la dosificación mientras se controlan los efectos, y variando sistemáticamente también el régimen de dosificación. Numerosos factores pueden ser tomados en consideración por un médico al determinar una dosis óptima para un sujeto determinado. Tales consideraciones son bien conocidas por el experto en la materia.

Los términos "tratamiento" y sus variantes gramaticales (por ejemplo, "tratado", "que trata", "tratar") como se emplean en el presente contexto se refieren a un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no están limitados a, el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, el retraso o la disminución de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en relación con el tiempo de supervivencia esperado si no se recibe tratamiento. Un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita

tratamiento puede ser, por lo tanto, un sujeto ya afectado con la enfermedad o trastorno en cuestión. El término "tratamiento" incluye la inhibición o reducción de un aumento de la gravedad de un estado patológico o síntomas (por ejemplo, aumento de peso o hiperglucemia) en relación con la ausencia de tratamiento, y no
5 significa necesariamente que implica el cese completo de la enfermedad, trastorno o afección.

Los términos "prevención" y sus variantes gramaticales (por ejemplo, "prevenido", "que previene", "prevenir") como se emplean en el presente contexto se refieren a un enfoque para obstaculizar o prevenir el desarrollo o alteración de la
10 patología de una afección, enfermedad o trastorno. En consecuencia, "prevención" puede referirse a medidas profilácticas o preventivas. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, prevención o disminución de los síntomas, progresión o desarrollo de una enfermedad, ya sea detectable o indetectable. Un sujeto (por ejemplo, un ser
15 humano) con necesidad de "prevención" puede ser, por lo tanto, un sujeto no afligido todavía con la enfermedad o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el término "prevención" incluye inhibir o retardar el inicio de la enfermedad en relación con la ausencia de tratamiento, y no significa necesariamente que implique una prevención permanente de la enfermedad, trastorno o afección relevante.

20 Síntesis de análogos de amilina

La invención proporciona además un método de síntesis de un análogo de amilina de la invención. Los análogos de amilina (que también pueden denominarse compuestos o péptidos) pueden fabricarse adecuadamente mediante métodos sintéticos estándar. De este modo, los péptidos se pueden sintetizar por, por
25 ejemplo, métodos que comprenden sintetizar el péptido por metodología estándar de fase sólida o fase líquida, ya sea por etapas o por ensamblaje de fragmentos, y opcionalmente aislar y purificar el producto peptídico final. En este contexto, se puede hacer referencia al documento WO 98/11125 o, entre otros, a Fields, G.B. Et al., "Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis"; en: *Synthetic*
30 *Peptides*, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2ª edición, 2002) y los

ejemplos de síntesis en la presente memoria. El método puede comprender además la etapa de formar un enlace disulfuro entre los grupos tiol de las cadenas laterales de cisteína en las posiciones 2 y 7, por ejemplo, por ciclación oxidativa. En el caso de la síntesis en fase sólida, la ciclación puede *realizarse in situ* sobre la fase sólida (por ejemplo, resina), es decir, antes de la eliminación del péptido de la fase sólida.

Grupos acilo C₁₋₄

Los grupos acilo C₁₋₄ que pueden estar presentes como un grupo R¹ en el contexto de compuestos de la presente invención incluyen grupos formilo (es decir, metanoilo), acetilo (es decir, etanoilo), propanoilo, 1-butanoilo y 2-metilpropanoilo.

10 Grupos alquilo C₁₋₄

Los grupos alquilo C₁₋₄ que pueden estar presentes como un grupo R¹ en el contexto de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo C₁₋₃, tales como metilo, etilo, 1-propilo o 2-propilo.

Grupos alquilo C₁₋₃

15 Los grupos alquilo C₁₋₃ que pueden estar presentes como un grupo R³ en el contexto de los compuestos de la presente invención incluyen metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

Restos de extensión de media vida M

Como se describe en la presente memoria, el resto N-terminal R¹ en un compuesto de la invención puede ser un resto que extiende la media vida (a veces referida en la bibliografía como, *inter alia*, un resto que mejora la duración o un resto de unión a la albúmina), opcionalmente enlazada (unida covalentemente) al resto de péptido Z a través de un resto enlazador L. Entre los restos que extienden la vida media adecuadas se encuentran ciertos tipos de sustituyentes lipófilos. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría en particular, se piensa que tales sustituyentes lipófilos (y otras clases de restos que extienden la vida media) se unen a la albúmina en el torrente sanguíneo, protegiendo así el compuesto de la invención de la filtración renal, así como la degradación enzimática y posiblemente potenciando la vida media del compuesto *in vivo*. El sustituyente lipófilo puede también modular la potencia del compuesto como agonista del receptor de amilina

(calcitonina).

El sustituyente lipófilo puede estar unido al residuo de aminoácido N-terminal o al enlazador L a través de un éster, un éster sulfonílico, un tioéster, una amida, una amina o una sulfonamida. Por consiguiente, se entenderá que preferiblemente 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 de sulfonilo, tioéster, amida, amina o sulfonamida. Preferiblemente, un grupo acilo en el sustituyente lipófilo forma parte de una amida o éster con el residuo de aminoácido o el enlazador.

El sustituyente lipófilo puede comprender una cadena hidrocarbonada que tiene de 10 a 24 átomos de C, por ejemplo, de 14 a 22 átomos de C, por ejemplo, de 16 a 20 átomos de C. Preferiblemente, tiene al menos 14 átomos de C, y preferiblemente tiene 20 átomos de C o menos. Por ejemplo, la cadena hidrocarbonada puede contener 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. La cadena de hidrocarburo puede ser lineal o ramificada, y puede ser saturada o insaturada. Además, puede incluir un grupo funcional al final de la cadena lipófila, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico que puede estar o no protegido durante la síntesis. A partir de la discusión anterior se entenderá que la cadena hidrocarbonada está preferiblemente sustituida con un resto que forma parte de la unión al residuo de aminoácido N-terminal del resto de péptido Z o al enlazador L, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O o un átomo de S.

Más preferiblemente, la cadena hidrocarbonada está sustituida con un grupo acilo y, en consecuencia, la cadena hidrocarbonada puede ser parte de un grupo alcanilo, por ejemplo, un grupo dodecanoilo, 2-butiloctanoilo, tetradecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo, nonadecanoílo o eicosanoílo. Ejemplos de cadenas hidrocarbonadas funcionalizadas son 15-carboxipentadecanoílo, 17-carboxi-heptadecanoílo y 19-carboxi-nonadecanoílo.

Como se mencionó anteriormente, un sustituyente lipófilo M puede estar unido al residuo de aminoácido N-terminal de Z a través de un enlazador L. En las realizaciones, el resto enlazador L puede comprender por sí misma uno, dos, tres o

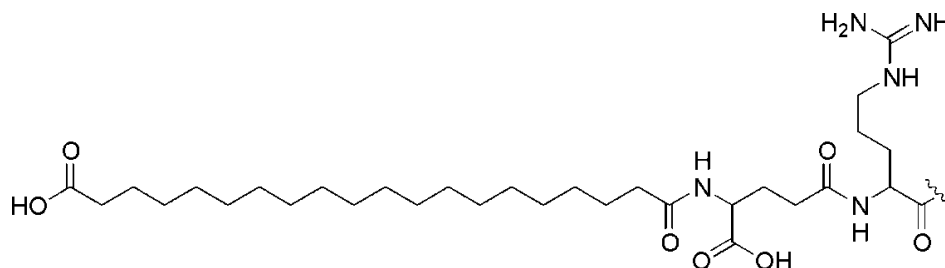
más sub-restos enlazados L^1 , L^2 , L^3 , ...etc. Cuando el enlazador L comprende solamente uno de tales restos, está unido al sustituyente lipófilo y al resto de aminoácido N-terminal de Z. El enlazador puede estar entonces unido al sustituyente lipófilo y al residuo de aminoácido N-terminal de Z independientemente por medio de un éster, un éster sulfonílico, un tioéster, una amida, una amina o un enlace sulfonamida. Por consiguiente, puede incluir dos restos seleccionados independientemente entre acilo, sulfonilo, un átomo de N, un átomo de O y un átomo de S. El enlazador puede consistir en una cadena hidrocarbonada C_{1-10} lineal o ramificada o más preferiblemente una cadena hidrocarbonada C_{1-5} lineal. Además, el enlazador puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} amino, alquilo C_{1-6} hidroxilo y alquilo C_{1-6} carboxilo.

En algunas realizaciones, el enlazador puede ser, por ejemplo, un residuo de cualquier aminoácido de origen natural o no natural. Por ejemplo, el enlazador puede ser un resto de Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala (es decir, 3-aminopropanoilo), 4-aminobutanoilo, 5-aminopentanoilo, 6-aminohexanoilo, 7-aminohexanoilo, 8-aminooctanoilo, 9-aminononanoilo, 10-aminodecanoilo u 8Ado (es decir, 8-amino-3,6-dioxaoctanoilo).

Las referencias a γ -Glu, ϵ -Lys y β -Asp indican residuos de aminoácidos que participan en enlaces a través de sus grupos funcionales carboxilo o amina de cadena lateral. Así, γ -Glu y β -Asp participan en enlaces a través de sus grupos carboxilo de amino y cadena lateral, mientras que ϵ -Lys participa a través de sus grupos amino carboxilo y cadena lateral.

En ciertas realizaciones, el enlazador es un residuo de Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, β -Ala, 4-aminobutanoilo, 8 - aminooctanoilo u 8Ado. En el contexto de la presente invención, γ -Glu e isoGlu se usan indistintamente.

Un ejemplo de un sustituyente lipófilo que comprende un resto lipófilo M y un enlazador L se muestra en la siguiente fórmula:



5

En este caso, el nitrógeno de cadena principal de un residuo Arg se une covalentemente a un enlazador γ -Glu (L) a través de un enlace amida. Un grupo 19-carboxi-nonadecanoílo está unido covalentemente al ligador γ -Glu a través de un enlace amida. Esta combinación de resto lipófilo y enlazador, unido a un residuo de Arg, se puede referir mediante la notación abreviada [19CD]-isoGlu-R, por ejemplo,

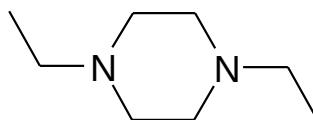
10

El experto en la materia estará bien informado de las técnicas adecuadas para preparar los compuestos empleados en el contexto de la invención. Para ejemplos de química apropiada, véase, por ejemplo, WO98/08871, WO00/55184, WO00/55119, Madsen et al (*J. Med. Chem.*, 2007, 50, 6126-32) y Knudsen et al. 2000 (*J. Med. Chem.* 43, 1664-1669).

15

20

La cadena hidrocarbonada en un sustituyente lipófilo puede estar además sustituida. Por ejemplo, puede estar además sustituida con hasta tres sustituyentes seleccionados entre NH_2 , OH y COOH. Si la cadena de hidrocarburo se sustituye adicionalmente, está preferiblemente sustituida adicionalmente con sólo un sustituyente. Alternativamente o adicionalmente, la cadena hidrocarbonada puede incluir un resto cicloalcano o heterocicloalcano, por ejemplo, como se muestra a continuación:



25

En algunas realizaciones, el resto cicloalcano o heterocicloalcano es un anillo de seis miembros, por ejemplo, un anillo de piperidina.

30

En realizaciones alternativas de la presente invención, el aminoácido N-terminal de Z en un compuesto de la invención puede estar enlazado (unido covalentemente) a un sustituyente biotínico, opcionalmente a través de un resto

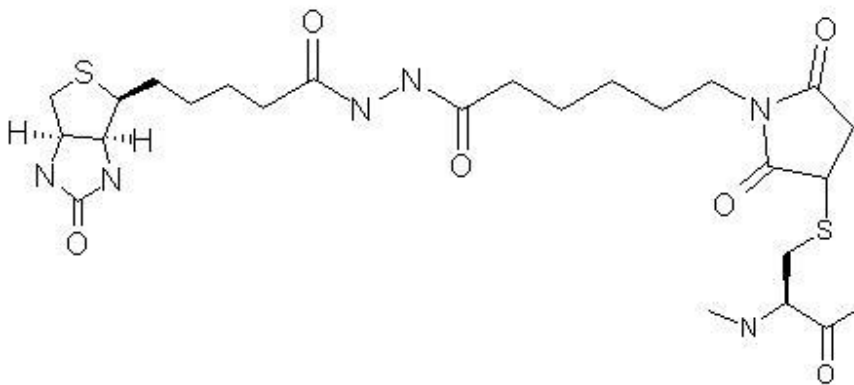
enlazador L. Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, también se cree que tales sustituyentes biotínicos se unen a la albúmina en el torrente sanguíneo, protegiendo así el compuesto de la invención de la degradación enzimática y, de este modo, aumentando posiblemente la vida media del compuesto *in vivo*. Un
 5 enlazador, cuando está presente, puede proporcionar espaciamiento entre el resto de péptido Z y el sustituyente biotínico.

El sustituyente biotínico puede estar unido al residuo aminoácido N-terminal o al enlazador a través de un enlace éster de maleimida, un enlace éster sulfonílico, un enlace tioéster, un enlace amida, un enlace amina o un enlace sulfonamida. Por
 10 consiguiente, se entenderá que el sustituyente biotínico comprende preferiblemente un grupo maleimido, 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 de sulfonilo, tioéster, amida, amina o Sulfonamida en cuestión.

Ejemplos de sustituyentes biotínicos pueden incluir:

15

20



La biotina se conoce como vitamina H o coenzima R, y es una vitamina del
 25 complejo B soluble en agua (vitamina B7). Se ha demostrado que aumenta la absorción oral de ciertos fármacos.

Eficacia de los compuestos

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor de amilina, es
 30 decir, son capaces de unirse a, e inducir señalización por, uno o más receptores o

complejos receptores considerados como receptores fisiológicos para amilina humana. Estos incluyen el receptor humano de calcitonina hCTR2, así como complejos que comprenden el receptor humano de calcitonina hCTR2 y al menos una de las proteínas modificadoras de la actividad del receptor humano hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3 designadas. Los complejos entre hCTR2 y hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3 se denominan hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3 (es decir, los receptores 1, 2 y 3 de amilina humana, respectivamente).

Sin desear estar limitado por la teoría, un compuesto puede considerarse un agonista de receptor de amilina si tiene actividad agonista en uno o más de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, por ejemplo, contra hAMYR1 y/o hAMYR3, por ejemplo, en hAMYR3.

Normalmente, un agonista de receptor de amilina también tendrá actividad agonista en hCTR2 cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3. Normalmente, el agonista tendrá actividad en hCTR2 (cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3) que es menos de 10 veces mayor que su actividad en cualquiera de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3 (es decir, su actividad en todos estos receptores) en un ensayo comparable. La actividad agonista en hCTR2 puede ser menos de 5 veces mayor que la actividad agonista en hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, sustancialmente igual a (por ejemplo +/- 10%) actividad agonista en hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, o menor que la actividad agonista en hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3. A este respecto, puede bastar comparar la actividad entre hCTR2 y hAMYR3.

La capacidad para inducir la formación de cAMP (es decir, para inducir actividad de adenilato ciclasa) como resultado de la unión al complejo receptor o receptor relevante se considera normalmente como indicativa de la actividad agonista. También pueden usarse otras vías o eventos de señalización intracelular como lecturas para la actividad agonista del receptor de amilina. Estos pueden incluir liberación de calcio, reclutamiento de β -arrestina, internalización del receptor, activación o inactivación de quinasas, activación de lipasa, liberación de fosfato de inositol, liberación de diacilglicerol o translocación del factor de transcripción

nuclear.

Un formato de ensayo comparable adecuado utilizará células que expresan hCTR2 y que difieren solamente en su expresión de hRAMP1, 2 y 3. Por ejemplo, se puede diseñar una línea celular "base" que no expresa ninguna de hCTR2, hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3 para generar células que expresan (i) hCTR2, y (ii) uno de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3 (es decir, hCTR2 más uno de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3), por ejemplo, hAMYR3. Las células de base serán normalmente células de mamíferos y pueden ser células de primates. Pueden ser células primates no humanas. Preferiblemente, la célula base no expresa ninguna de CTR2, RAMP1, RAMP2 o RAMP3 (ya sea humana o nativa de la célula base si la célula base no es humana). Las células de base pueden ser células de fibroblastos. Las células de base de fibroblastos no humanos adecuadas incluyen células COS7, de mono verde africano, que no expresan CTR2 o RAMPs nativos.

La actividad comparativa se puede medir por cualquier medio adecuado, tal como mediante la determinación de los valores de EC_{50} como se describe a continuación. Será evidente que la misma lectura biológica debe ser para ambos tipos de receptores.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar una serie de propiedades ventajosas en relación con la amilina humana y sus análogos existentes, tales como pramlintida, IAPP-GI, y análogos descritos en los documentos WO2012/168430, WO2012/168431 y WO2012/168432. En comparación con la amilina humana o cualquiera de esos análogos, los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, mostrar una eficacia mejorada (por ejemplo, en forma de actividad o potencia *in vitro* mejorada en uno o más de los receptores hCTR2, hAMYR1, hAMYR2 o hAMYR3. Además, o alternativamente, los compuestos de la invención pueden presentar una solubilidad mejorada en medios acuosos, especialmente a valores de pH en el intervalo de 4 a 7,5, o en un intervalo de valores de pH a lo largo de ese intervalo. Además, los compuestos de la presente invención pueden exhibir adicionalmente o alternativamente una tendencia reducida a sufrir fibrilación en medios acuosos farmacéuticamente relevantes, especialmente

a valores de pH en el intervalo de 4 a 7, o en un intervalo de valores de pH a lo largo de ese intervalo. Además, los compuestos de la presente invención pueden exhibir adicionalmente o alternativamente estabilidad química mejorada (es decir, tendencia reducida a sufrir degradación química) en medios acuosos, especialmente a valores de pH en el intervalo de 4 a 9, o en un intervalo de valores de pH entre ese intervalo.

Los compuestos de la invención pueden ser así adecuados para la formulación en medio ácido (por ejemplo, pH 4) y en medio neutro o casi neutro (por ejemplo, pH 7 o 7,4). En contraste con la pramlintida, que por lo general exhibe una pobre estabilidad química y una fibrilación rápida en medios acuosos farmacéuticamente relevantes a pH neutro, los compuestos de la invención pueden ser así adecuados para co-formulación con, por ejemplo, insulina, varios análogos de insulina y/u otros agentes terapéuticos (por ejemplo, antidiabéticos o antiobesidad) que requieren un pH de formulación neutro o casi neutro.

En general, se prefiere usar un ensayo biológico que mida la señalización intracelular causada por la unión del compuesto al receptor relevante, como se ha discutido anteriormente. La activación del receptor de calcitonina/amilina por los compuestos de la invención (que se comportan como agonistas del receptor) induce la formación de cAMP y la activación de otras vías y eventos de señalización intracelular. De este modo, la producción de cAMP o cualquier otro parámetro adecuado en células adecuadas que expresan el receptor puede usarse para monitorizar la actividad agonista hacia el receptor.

El experto en la materia será consciente de los formatos de ensayo adecuados, y se proporcionan ejemplos a continuación. Por ejemplo, los ensayos pueden hacer uso del receptor de calcitonina humana (hCTR2) que tiene el número de acceso primario GI: 4502547 (NP_001733.1) o el receptor hAMYL3 (véase el Ejemplo 2, más adelante). Cuando se hace referencia a secuencias de proteínas precursoras, debe entenderse que los ensayos pueden hacer uso de la proteína madura, carente de la secuencia de señal.

Se pueden usar valores de EC_{50} como una medición numérica de la potencia

agonista en un receptor dado. Un valor de EC_{50} es una medida de la concentración de un compuesto requerido para conseguir la mitad de la actividad máxima de ese compuesto en un ensayo particular. Así, por ejemplo, se puede considerar que un compuesto que tiene EC_{50} [hCTR2] inferior a la EC_{50} [hCTR2] de la amilina nativa, o menor que el de la pramlintida, en un ensayo particular, tiene mayor potencia o actividad en el receptor que la amilina, o superior que la de pramlintida, respectivamente.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hCTR2 es inferior a 1,4 nM.

10 En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hCTR2 es inferior a 0,8 nM.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hCTR2 es inferior a 0,4 nM.

15 En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hCTR2 es inferior a 0,2 nM.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hCTR2 es inferior a 0,1 nM.

Puede ser deseable una EC_{50} hacia hCTR2 de aproximadamente 0,2 (+/- 10%) o inferior. La EC_{50} en hCTR2 puede ser una indicación del efecto de un compuesto sobre la ingesta de alimentos, aumento de peso y/o pérdida de peso. Los compuestos con valores de EC_{50} inferiores en hCTR2 pueden tener un mayor efecto sobre estos parámetros.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hAMYR3 es inferior a 1 nM.

25 En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hAMYR3 es inferior a 0,5 nM.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hAMYR3 es inferior a 0,4 nM.

30 En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hAMYR3 es inferior a 0,3 nM.

En algunas realizaciones de compuestos de la presente invención, la EC_{50} hacia hAMYR3 es inferior a 0,2 nM.

Por ejemplo, la EC_{50} en hCTR2 (cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3) puede ser inferior a 10 veces menor que la EC_{50} en cualquiera o todos de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, por ejemplo, en hAMYR3.

La EC_{50} a hCTR2 (cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3) puede ser inferior a 5 veces menor que la EC_{50} en cualquiera o en todos de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, por ejemplo, en hAMYR3.

La EC_{50} a hCTR2 (cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3) puede ser sustancialmente igual a (por ejemplo +/- 50%) de la EC_{50} en cualquiera o en todos de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, por ejemplo, en hAMYR3.

La EC_{50} en hCTR2 (cuando se expresa en ausencia de hRAMP1, hRAMP2 y hRAMP3) puede ser mayor que la EC_{50} en cualquiera o en todos de hAMYR1, hAMYR2 y hAMYR3, por ejemplo, en hAMYR3.

Tales ensayos pueden realizarse bajo las condiciones descritas en los Ejemplos 2 y 3.

Adicionalmente o alternativamente, los compuestos de la invención pueden mostrar una excelente solubilidad. Por ejemplo, pueden mostrar una solubilidad superior o igual a 1 mg/ml a pH 4, pH 5, pH 6, pH 7 y/o pH 7,5, por ejemplo, a 25 °C, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 4.

Adicionalmente o alternativamente, los compuestos de la invención pueden mostrar una excelente resistencia a la fibrilación. Por ejemplo, pueden no mostrar ninguna fibrilación detectable después de 96 horas a pH 4,0 y/o pH 7,0, por ejemplo, a 40 °C, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 5.

Adicionalmente o alternativamente, los compuestos de la invención pueden mostrar una excelente estabilidad química, es decir resistencia a la degradación en solución. Por ejemplo, pueden conservar al menos un 70% de pureza, al menos 75% de pureza, al menos 80% de pureza, al menos 85% de pureza, al menos 90% de pureza o al menos 95% de pureza después de la incubación a pH 4, pH 7,5, y/o pH 9 a 40 °C durante 7 días, por ejemplo, bajo las condiciones descritas en el

Ejemplo 6.

Usos terapéuticos

Los compuestos de la invención son útiles, *inter alia*, en la reducción de la ingesta de alimentos, la promoción de la pérdida de peso, y la inhibición o reducción del aumento de peso. Por lo tanto, pueden proporcionar una opción de tratamiento atractiva para, entre otras cosas, la obesidad y las enfermedades metabólicas causadas, caracterizadas por, o asociadas con un exceso de peso corporal.

De este modo, los compuestos pueden usarse en un método de tratamiento, inhibición o reducción del aumento de peso, promoción de la pérdida de peso, reducción de la ingesta de alimentos y/o reducción del exceso de peso corporal. El tratamiento puede lograrse, por ejemplo, mediante el control del apetito, la alimentación, la ingesta de alimentos, la ingesta de calorías y/o el gasto energético.

Los compuestos pueden usarse en un método de tratamiento de la obesidad así como enfermedades, trastornos y afecciones de salud asociados, incluyendo, pero sin limitarse a, obesidad mórbida, obesidad antes de la cirugía, inflamación relacionada con la obesidad, enfermedad de la vesícula biliar asociada con la obesidad y apnea del sueño inducida por obesidad y problemas respiratorios, degeneración del cartílago, osteoartritis y complicaciones de la salud reproductiva de la obesidad o el sobrepeso, tal como la infertilidad.

Los compuestos también pueden usarse en un método de prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, prediabetes, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), estados de enfermedad asociados con niveles elevados de glucosa en la sangre, enfermedad metabólica incluyendo síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia aterogénica, esteatosis hepática ("hígado graso", incluyendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye por sí misma esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), insuficiencia renal, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), enfermedad macrovascular, enfermedad microvascular, corazón diabético (incluyendo cardiomiopatía diabética e

insuficiencia cardíaca como complicación diabética), cardiopatía coronaria, enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular.

Los compuestos también pueden ser útiles para disminuir los niveles de LDL circulante y/o aumentar la proporción de HDL/LDL.

- 5 Los efectos de los compuestos descritos anteriormente pueden estar mediados en totalidad o en parte a través de un efecto sobre el peso corporal, o pueden ser independientes de los mismos.

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

Las personas con síndrome metabólico están en mayor riesgo de enfermedad coronaria y otras enfermedades relacionadas con otras manifestaciones de arteriosclerosis (por ejemplo, accidente cerebrovascular y
20 enfermedad vascular periférica). El factor de riesgo subyacente dominante para este síndrome parece ser la obesidad abdominal.

Composiciones farmacéuticas

La invención también se extiende a composiciones, tales como
25 composiciones farmacéuticas, que comprenden análogos de amilina. Como con todos los aspectos de la invención, debe entenderse que la referencia a un análogo de amilina abarca referencia a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los análogos de amilina de la presente invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración con o sin
30 almacenamiento y que normalmente comprenden una cantidad terapéuticamente

eficaz de al menos un péptido de la invención, junto con un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a edición, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985. Por ejemplo, puede usarse solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH ligeramente ácido o fisiológico. Los agentes tamponadores de pH adecuados pueden ser, por ejemplo, fosfato, citrato, acetato, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), bicarbonato amónico, dietanolamina, histidina, arginina, lisina o acetato (por ejemplo, acetato de sodio), o mezclas de los mismos. El término abarca además cualquier agente portador enlistado en la Farmacopea de US para uso en animales, incluyendo seres humanos.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente o componentes activos. La forma de dosificación unitaria puede presentarse como una preparación empacada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o polvos empacados en frascos ámpulas o ampolletas. La forma de dosificación unitaria también puede ser, por ejemplo, una cápsula, una oblea o un comprimido en sí misma, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas formas empacadas. También puede proporcionarse una forma de dosificación unitaria en forma inyectable de dosis única, por ejemplo, en forma de un dispositivo de pluma que contiene una composición en fase líquida (normalmente acuosa). Las composiciones se pueden formular para cualquier vía y medio de administración adecuados. Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los utilizados en formulaciones adecuadas para, por ejemplo, administración oral, intravítrea, rectal, vaginal, nasal, tópica, enteral o parenteral

(incluyendo subcutánea (sc), intramuscular (im), intravenosa (iv), intradérmica y transdérmica) o administración por inhalación. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica.

Los modos de administración subcutánea o transdérmica pueden, en algunos casos, ser adecuados para los péptidos de la invención.

Realizaciones adicionales se refieren a dispositivos, formas de dosificación y envases utilizados para suministrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Por lo tanto, al menos un péptido en una formulación o solución estable o conservada descrita en la presente puede administrarse a un paciente de acuerdo con la presente invención a través de varios métodos de administración, incluyendo por inyección sc o im, o por administración transdérmica, pulmonar o transmucosa, o mediante implante, o mediante el uso de una bomba osmótica, cartucho, microbomba u otros medios reconocidos por una persona experta en la técnica.

Otras realizaciones adicionales se refieren a formulaciones orales y administración oral. Las formulaciones para administración oral pueden depender de la coadministración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinolos y/o tensioactivos no iónicos tales como polioxietilen oleil éter y n-hexadecilpolietileno éter) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales y/o la coadministración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) o trasyolol) para inhibir la degradación enzimática. El compuesto constituyente activo de una forma de dosificación de tipo sólido para administración oral puede mezclarse con al menos un aditivo, tal como sacarosa, lactosa, celulosa, manitol, trehalosa, rafinosa, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatina, colágeno, caseína, albúmina, polímero sintético o semisintético o glicérido. Estas formas de dosificación también pueden contener otro(s) tipo(s) de aditivos, por ejemplo, un agente diluyente inactivo, un lubricante (tal como estearato de magnesio), un parabeno, un agente conservador (tal como

ácido sórbico, ácido ascórbico o alfa-tocoferol), un antioxidante (tal como cisteína), un desintegrante, un aglutinante, un espesante, un agente tampón, agente de ajuste del pH, agente edulcorante, agente aromatizante o agente perfumante.

5 Dosificaciones

Una dosificación típica de un análogo de amilina tal como se emplea en el contexto de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, administrado en una o más dosis, tal como de una a tres dosis. La dosificación exacta empleada dependerá, entre otras cosas, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar, del sexo, edad, peso corporal y estado general del sujeto a tratar, sobre otra posible enfermedad concomitante o trastorno que está experimentando o va a someterse a tratamiento, así como en otros factores que serán conocidos por un practicante médico experto en la técnica.

Un análogo de amilina de la invención puede administrarse continuamente (por ejemplo, por administración intravenosa u otro procedimiento de administración continua del medicamento), o puede administrarse a un sujeto a intervalos, normalmente a intervalos de tiempo regulares, dependiendo de la dosificación deseada y la composición farmacéutica seleccionada por el experto en la materia para el sujeto particular. Los intervalos regulares de dosificación de administración incluyen, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días, una o dos veces por semana, una o dos veces al mes y similares. Dichos regímenes regulares de administración de péptidos pueden, en determinadas circunstancias tales como, por ejemplo, durante la administración crónica a largo plazo, ser ventajosamente interrumpidos durante un periodo de tiempo de modo que el sujeto medicado reduzca el nivel del medicamento o deje de

tomarlo, usualmente denominado como tomar "vacaciones de los medicamentos". Las vacaciones de los medicamentos son útiles para, por ejemplo, mantener o recuperar la sensibilidad a un fármaco especialmente durante el tratamiento crónico a largo plazo, o para reducir los efectos secundarios no deseados del tratamiento crónico a largo plazo del sujeto con el fármaco. El tiempo de unas vacaciones de los medicamentos depende del momento del régimen de dosificación regular y del propósito de tomar las vacaciones de los medicamentos (por ejemplo, para recuperar la sensibilidad al fármaco y/o para reducir los efectos secundarios no deseados de la administración continua a largo plazo). En algunas realizaciones, las vacaciones de los medicamentos puede ser una reducción en la dosificación del fármaco (por ejemplo, por debajo de la cantidad terapéuticamente eficaz durante un cierto intervalo de tiempo). En otras realizaciones, la administración del fármaco se detiene durante un cierto intervalo de tiempo antes de que se inicie de nuevo la administración utilizando el mismo o un régimen de dosificación diferente (por ejemplo, a una dosis menor o mayor y/o frecuencia de administración). Unas vacaciones de los medicamentos de la invención pueden ser seleccionadas de entre una amplia gama de periodos de tiempo y regímenes de dosificación. Un ejemplo de vacaciones de los medicamentos es de dos o más días, una o más semanas, o uno o más meses, hasta aproximadamente 24 meses de vacaciones de los medicamentos. Así, por ejemplo, un régimen de dosificación diaria regular con un péptido de la invención puede ser interrumpido, por ejemplo, por unas vacaciones de los medicamentos de una semana o dos semanas o cuatro semanas, después de lo cual el régimen de dosificación regular anterior (por ejemplo, un régimen de dosificación diario o semanal). Se prevé que otros varios regímenes de vacaciones de los medicamentos son útiles para administrar péptidos de la invención.

De este modo, el péptido puede administrarse mediante un régimen de administración que comprende dos o más fases de administración separadas por las respectivas fases de vacaciones de los medicamentos.

Durante cada fase de administración, el péptido se administra al sujeto receptor en una cantidad terapéuticamente eficaz de acuerdo con un patrón de

administración predeterminado. El patrón de administración puede comprender la administración continua del fármaco al sujeto receptor durante la duración de la fase de administración. Alternativamente, el patrón de administración puede comprender la administración de una pluralidad de dosis del péptido al sujeto receptor, en donde
5 dichas dosis están espaciadas por intervalos de dosificación.

Un patrón de dosificación puede comprender al menos dos dosis por fase de administración, al menos cinco dosis por fase de administración, al menos 10 dosis por fase de administración, al menos 20 dosis por fase de administración, al menos 30 dosis por fase de administración o más.

10 Dichos intervalos de dosificación pueden ser intervalos de dosificación regulares, que pueden ser como se ha indicado anteriormente, incluyendo una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días, una o dos veces por semana, una o dos veces al mes o una dosis regular e incluso intervalos de dosificación menos frecuentes, dependiendo de la formulación de dosificación
15 particular, biodisponibilidad y perfil farmacocinético del péptido.

Una fase de administración puede tener una duración de al menos dos días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses o más.

Cuando un patrón de administración comprende una pluralidad de dosis, la
20 duración de una posible fase siguiente de vacaciones de los medicamentos es más larga que el intervalo de dosificación utilizado en ese patrón de administración. Cuando el intervalo de dosificación es irregular, la duración de una fase de vacaciones de los medicamentos puede ser mayor que el intervalo medio entre dosis durante el transcurso de la fase de administración. Alternativamente, la
25 duración de las vacaciones de los medicamentos puede ser más larga que el intervalo más largo entre dosis consecutivas durante la fase de administración.

La duración de una posible fase de vacaciones de los medicamentos puede ser al menos dos veces la del intervalo de dosificación pertinente (o media de la misma), al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces
30 o al menos 20 veces la del intervalo de dosificación pertinente o media de la misma.

Dentro de estas limitaciones, una fase de vacaciones de los medicamentos puede tener una duración de al menos dos días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o más, dependiendo del patrón de administración durante la fase de administración anterior.

Un régimen de administración que implique el uso de vacaciones de los medicamentos comprende al menos 2 fases de administración. Las fases de administración consecutivas están separadas por las respectivas fases de vacaciones de los medicamentos. Por lo tanto, el régimen de administración puede comprender al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 fases de administración, o más, cada una separada por fases respectivas de vacaciones de los medicamentos.

Las fases de administración consecutivas pueden utilizar el mismo patrón de administración, aunque esto no siempre sea deseable o necesario. Sin embargo, si se administran otros fármacos o agentes activos en combinación con un péptido de la invención, entonces normalmente se da la misma combinación de fármacos o agentes activos en fases de administración consecutivas. En ciertas realizaciones, el sujeto receptor es un ser humano.

Terapia combinada

Un análogo de amilina de la invención puede administrarse como parte de una terapia combinada junto con otro agente activo para el tratamiento de la enfermedad o trastorno en cuestión, por ejemplo, un agente anti-diabético, un agente antiobesidad, un agente para el tratamiento del síndrome metabólico, un agente anti-dislipidemia, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la bomba de protones o un agente anti-inflamatorio. En estos casos, los dos agentes activos se pueden proporcionar juntos o por separado, por ejemplo, como constituyentes en la misma composición o formulación farmacéutica, o como formulaciones separadas.

De este modo, un péptido de la invención puede tener algún beneficio si se administra en combinación con un agente antidiabético de tipo conocido,

incluyendo, pero sin limitación, metformina, sulfonilurea, glinuro, un inhibidor de DPP-IV, glitazona, un agonista del receptor de GLP -1 (incluyendo GLP-1 o un análogo de GLP-1, una exendina-4 o un análogo de exendina-4, cualquier otro agonista del receptor de GLP-1 incluyendo liraglutida (Saxenda™, Victoza™),

5 Dulaglutida o Albiglutida o un agonista dual de glucagón-GLP-1, por ejemplo como se describe en los documentos WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, un inhibidor de SGLT2 (es decir, un inhibidor del transporte de

10 sodio-glucosa, por ejemplo una gliflozina tal como empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina o ipragliflozina), un agonista GPR40 (agonista FFAR1/FFA1, por ejemplo, fasiglifam) o insulina o un análogo de insulina. Ejemplos de análogos de insulina apropiados incluyen, pero no se limitan a, Lantus™, Novorapid™, Humalog™, Novomix™, Actraphane™ HM, Levemir™ Degludec™ y Apidra™.

15 Otros agentes anti-diabéticos relevantes en esta conexión incluyen agonistas de receptor de GLP-1, tales como exenatida (Byetta™ y Bydureon™ exendina-4) y de Byetta LAR™, lixisenatida (Lyxumia™) y liraglutida (Victoza™).

Además, un péptido de la invención puede usarse en combinación con un agente antiobesidad de tipo conocido, incluyendo, pero sin limitarse a, el péptido YY

20 o un análogo del mismo, el neuropéptido Y (NPY) o un análogo del mismo, un antagonista del receptor cannabinoide 1, un inhibidor de lipasa, prolslet péptido humano (HIP), un agonista del receptor de melanocortina 4, un agonista del receptor de GLP-1 (incluyendo GLP-1 o un análogo de GLP-1, una exendina-4 o un análogo de exendina-4, cualquier otro agonista del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida

25 (Saxenda™, Victoza™), Dulaglutida o Albiglutida o un agonista dual de glucagón-GLP-1, por ejemplo como se describe en los documentos WO2008/101017, WO2008/152403, WO2010/070252, WO2010/070253, WO2010/070255, WO2010/070251, WO2011/006497, WO2011/160630, WO2011/160633, WO2013/092703, WO2014/041195, Orlistat™, Sibutramine™, fentermina, un

30 antagonista del receptor 1 de hormona de concentración de melanina, CCK, amilina,

pramlintida y leptina, así como análogos de los mismos.

Un péptido de la invención puede usarse además en combinación con un agente antihipertensivo de un tipo conocido, incluyendo, pero sin limitarse a, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un bloqueador del receptor de la angiotensina II, un diurético, un bloqueador beta y un bloqueador de canales de calcio.

Un péptido de la invención puede además se puede utilizar en combinación con un agente anti-dislipidemia de tipo conocido, incluyendo, pero no limitado a, una estatina, un fibrato, una niacina, un inhibidor de PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9), y un inhibidor de la absorción de colesterol.

Un péptido de la invención puede usarse también en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (es decir, un agente farmacéutico que posee actividad farmacológica como un inhibidor de H^+/K^+ -ATPasa) de tipo conocido, incluyendo, pero sin limitarse a, un agente del bencimidazol tipo derivado o del tipo derivado de imidazopiridina, tales como Omeprazole™, Lansoprazole™, Dexlansoprazole™, Esomeprazole™, Pantoprazole™, Rabeprazole™, Zolpidem™, Alpidem™, Saripidem™ o Necopidem™.

Además, con respecto al tratamiento antiinflamatorio, un péptido de la invención puede ser beneficioso si se administra en combinación con un agente antiinflamatorio de tipo conocido, incluyendo, pero no limitado a:

esteroides y corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona;

agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido bucólico, carprofeno, fenbufen, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno); derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac);

derivados de ácido fenámico (por ejemplo ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico); derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo diflunisal y flufenisal); oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam); salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina); y pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona);

inhibidores de COX II, tales como rofecoxib y celecoxib; preparaciones de interferón beta (por ejemplo, interferón beta-1a o interferón beta-1b);

y ciertos otros compuestos, tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha demostrado también que la metformina tiene propiedades anti-inflamatorias (véase, por ejemplo, Haffner et al., *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005)) y como tal también puede ser útil en combinación con compuestos (péptidos) de la invención.

15

Dispositivos y kits

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un dispositivo que comprende un análogo de amilina o composición farmacéutica de la invención, para la administración del análogo a un sujeto. A través de tales dispositivos, se pueden administrar análogos de amilina a un paciente a través de varios métodos de administración, incluyendo: inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal; administración oral; administración transdérmica; administración pulmonar o transmucosa; administración por implante, bomba osmótica, cartucho o microbomba; o por otros medios reconocidos por una persona experta en la técnica.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un kit que comprende un análogo de amilina de la invención o una composición farmacéutica de la invención. En ciertas realizaciones, el kit comprende además envases y/o instrucciones de uso.

El dispositivo o kit puede ser útil para la terapia combinada como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, el dispositivo o kit puede comprender además un agente activo adicional, por ejemplo, un agente anti-diabético, un agente

antiobesidad, un agente para el tratamiento del síndrome metabólico, un agente anti-dislipidemia, un agente antihipertensivo, un inhibidor de la bomba de protones, o un agente antiinflamatorio como se ha descrito anteriormente, o una composición farmacéutica que comprende dicho agente activo.

5

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones específicas de la presente invención. Los siguientes ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas estándar que son bien conocidas y rutinarias para los expertos en la técnica, excepto cuando se describe de otro modo en detalle. Debe entenderse que estos ejemplos tienen sólo fines ilustrativos y no pretenden ser totalmente definitivos en cuanto a condiciones o alcance de la invención. Como tales, no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

15 Las abreviaturas empleadas en los ejemplos incluyen:

Acm: acetaminometilo

COMUTM: hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi) dimetilamino-morfolino-carbenio

DCM: diclorometano

20 DMF: N,N-dimetilformamida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DIPEA: diisopropiletilamina

DODT: 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol

25 EtOH: etanol

Et₂O: éter dietílico

TFA: ácido trifluoroacético

TIS: triisopropilsilano

MeCN: acetonitrilo

30 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

	RP-HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
	MS:	espectrometría de masas
	ESI-MS:	espectrometría de masas de ionización por pulverización electrónica
5	IBMX:	3-isobutil-1-metilxantina
	BSA:	albúmina sérica bovina
	cAMP:	adenosín monofosfato cíclico
	DMEM:	Medio Eagle Modificado por Dulbecco
	FCS:	suero fetal de ternera
10	HEPES:	ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'- 2-etanosulfónico
	p-ERK:	quinasa regulada extracelular fosforilada
	PBS:	solución salina tamponada con fosfato
	Boc:	tert-butoxicarbonilo
	Fmoc:	9-fluorenilmetoxycarbonilo
15	Trt:	trilito (es decir, trifenilmetil)
	NEP:	N-etilpirrolidona
	NMP	N-metilpirrolidona
	v/v:	volumen/volumen
	w/v:	peso/volumen
20	Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.	

Medición de los parámetros fisiológicos

A menos que se especifique lo contrario, los niveles de glucosa en sangre
 25 total se determinaron en muestras de sangre de vena de la cola mediante el método
 de electrodo basado en enzimas Biosen (EKF Diagnostic, Alemania). Se analizaron
 muestras de sangre para la hemoglobina glucosilada (HbA1c) usando un analizador
 Cobas c111 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los niveles de insulina en
 plasma se midieron utilizando un sistema Meso Scale Discovery (MSD) (Rockville,
 30 MD, EUA). El contenido de grasa hepática fue determinado por medio de escaneo

por resonancia magnética (MR) utilizando un escáner Echo systems MR. Los depósitos de grasa fueron medidos mediante el pesaje de la grasa escindida.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

5 Los siguientes compuestos fueron sintetizados:

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 1)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto2)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLANFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 3)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLHRSSNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂ (Compuesto 4)

15 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTNVGSNT-Apr-NH₂ (Compuesto 5)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 6)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 7)

20 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLELSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 8)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH₂ (Compuesto 9)

25 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 10)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 11)

[19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs-Aad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 12)

30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 13)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 14)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 15)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 16).
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLANFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Compuesto 17)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Compuesto 18)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLKRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-Hyp-NH₂ (Compuesto 19)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRSVF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 20)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLHRVSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 21)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 22)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSDTP-NH₂ (Compuesto 23)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 24)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTDVGSNTP-NH₂ (Compuesto 25)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSETP-NH₂ (Compuesto 26)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTDVGSDTP-NH₂ (Compuesto 27)
- 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 28)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 29)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 30)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 31)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 32)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 33)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 34)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 35)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 36)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 37)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLVRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 20 LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 38)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSFTP-NH₂ (Compuesto 39)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLNRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSSFTP-NH₂ (Compuesto 40)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 41)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLADFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSFT-Hyp-NH₂ (Compuesto 42)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 30

- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 43)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 44)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSSST-Apr-NH₂ (Compuesto 45)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSSTP-NH₂ (Compuesto 46)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Orn-TP-NH₂ (Compuesto 47)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 48)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 49)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 50)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Orn-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 51)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 52)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 20 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 53)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 54)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 55)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 56)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 57)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 58)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTDVGSNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 59)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSDT-Hyp-NH₂ (Compuesto 60)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 61)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 10 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 62)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 63)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 64)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 65)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 66)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 67)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATERLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 20 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 68)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSSH-Hyp-NH₂ (Compuesto 69)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSSH-Hyp-NH₂ (Compuesto 70)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSGH-Hyp-NH₂ (Compuesto 71)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- LSSTEVGSGH-Hyp-NH₂ (Compuesto 72)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

- LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 73)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 74)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 5 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 75)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-PTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSAad-T-Hyp-NH₂ (Compuesto 76)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 77)
- 10 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 78)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 79)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 15 LSSTEVGSGTP-NH₂ (Compuesto 80)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 81)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTTP-NH₂ (Compuesto 82)
- 20 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSTT-Hyp-NH₂ (Compuesto 83)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLERSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 84)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
- 25 LSSTEVGSSTP-NH₂ (Compuesto 85)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSNNT-Hyp-NH₂ (Compuesto 86)
 [19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
 LSSTEVGSSST-Hyp-NH₂ (Compuesto 87)
- 30 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 88)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 89)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

5 LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 90)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGT-Hyp-NH₂ (Compuesto 91)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLAFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 92)

10 [19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 93)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSGTP-NH₂ (Compuesto 94)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATDRLA-Aad-FLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

15 LSSTEVGSNH-Hyp-NH₂ (Compuesto 95)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-

LSSTEVGSNTP-NH₂ (Compuesto 96)

20 ([19CD]-isoGlu representa un grupo [19-carboxinonadecanoílo] enlazado al grupo alfa-amino libre del residuo de N-arginina a través de un enlazador de ácido iso-glutámico).

También se sintetizaron, para su uso como controles, los siguientes:

Pramlintida: H-KC()NTATC()ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH₂

25 NN96: N-α-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxynonadecanoilamino)butiril]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-pramlintida-NH₂

(NN96 se describe en WO 2012/168430 y tiene la secuencia de aminoácidos: RC()NTATC()ATQRLAEFLHHSSNNFGPILPPTNVGSNTP)

[19CD]-isoGlu-R-C()-NTAT-C()-ATQRLAEFLHHSSFGPILPPTNVGSNTP-NH₂ (Compuesto 97)

30 [19CD]-isoGlu-R-C()-GTAT-C()-ATERLA-Aad-FLQRSSNNF-Gly(Me)-A-

Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Compuesto 98)

[19CD]-isoGlu-R-C()-QTAT-C()-ATERLAHFLQRSSNNF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Compuesto 99)

5 Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ (Compuesto 100)

El compuesto 97 tiene la misma secuencia que NN96, excepto por una delección de los residuos Asn en las posiciones 21 y 22.

Los compuestos 98, 99 y 100 tienen las mismas secuencias que el compuesto 55, compuesto 57 y compuesto 89 respectivamente, excepto para los
10 residuos de Asn insertados en las posiciones 21 y 22.

Los paréntesis "()" indican puentes disulfuro intramoleculares entre las cadenas laterales de residuos de cisteína en las posiciones 2 y 7 de las secuencias de aminoácidos relevantes.

A menos que se especifique lo contrario, los reactivos y disolventes
15 empleados en los siguientes productos estaban disponibles comercialmente en reactivo de laboratorio estándar o calidad analítica, y se usaron sin purificación adicional.

Los procedimientos generales adecuados para la síntesis incluyen los siguientes:

20

Procedimientos generales para la síntesis en fase sólida de péptidos

Se empleó un sintetizador de péptidos CEM Liberty, usando química estándar de Fmoc. La resina TentaGel™ S Ram (1 g, 0,25 mmol/g) se hinchó en DMF (10 ml) antes de su uso y se transfirió entre el tubo y el recipiente de reacción
25 usando DCM y DMF. Pseudoprolinas [es decir, dipeptidos empleados para minimizar la agregación durante la síntesis de péptidos, tales como Fmoc-Phe-Thr(ψ-Me,Me-Pro)-OH and Fmoc-Asp-Ser(ψ-Me,Me-Pro)-OH and Fmoc-Ser-Ser(ψ-Me,Me-Pro)-OH], fueron utilizadas cuando fuese apropiado, y aminoácidos de origen no natural y otros bloques de construcción adecuados fueron empleados sin
30 cambios en el procedimiento general.

Los siguientes isómeros ópticos de aminoácidos particulares (incluyendo aminoácidos de origen no natural) fueron empleados en la síntesis de los compuestos:

- 5 Apr: (2S,4R)-4-aminoprolina [también designada (4R)-4-amino-L-prolina];
- Hyp: (2S,4R)-4-hidroxiprolina [también designada (4R)-4-hidroxi-L-prolina].
- Aad: ácido (2S)-2-aminoadípico

10 Acoplamiento:

Un Fmoc-aminoácido en DMF/DCM (2:1, 0,2 M, 5 ml) fue añadido a la resina en una unidad de microondas CEM Discover junto con COMU/DMF (0,5 M, 2 ml) y DIPEA/DMF (2,0 M; 1 ml). La mezcla de acoplamiento se calentó a 75 °C durante 5 min. mientras se burbujeaba nitrógeno a través de la mezcla. Después, la resina se
15 lavó con DMF (4 x 10 ml). Alternativamente, el acoplamiento se realizó sin calentamiento y el tiempo de reacción se extendió a 60 minutos en este caso.

En el caso de acoplamientos difíciles (por ejemplo, acoplamiento de un residuo inmediatamente después de un residuo de aminoácido N-metilado u otro resto de aminoácido estéricamente impedido como reconocido por una persona
20 experta en la técnica) el acoplamiento se repitió una o más veces.

Desprotección:

Piperidina/DMF (1:4, es decir 1 parte de piperidina a 4 partes de DMF en volumen, 10 ml) fue añadida a la resina para desprotección inicial, y la mezcla se
25 calentó por microondas (40 °C durante 30 s). El recipiente de reacción se drenó y se añadió un segundo resto de piperidina/DMF (1:4, 10 ml) y se calentó de nuevo (75 °C, 3 min). Después, la resina se lavó con DMF (6 x 10 ml).

Ciclación oxidativa:

30 Una formación de anillo intramolecular (formación de puente disulfuro) entre

los restos Cys en las posiciones 2 y 7 (inicialmente acoplados en forma de cisteínas protegidas con AcM) fue realizada con el péptido todavía unido a la resina, usando 163 mg de trifluoroacetato de talio [III (TFA)₃] en 5 ml de NMP en una etapa simultánea de desprotección de AcM y formación de disulfuro.

5

Escisión:

La resina se lavó con EtOH (3 x 10 ml) y Et₂O (3 x 10 ml) y se secó hasta peso constante a temperatura ambiente (t.a.). El péptido en bruto se escindió de la resina mediante tratamiento con TFA/TIS/H₂O (90:5: 5, 40 ml, 2 h, temperatura ambiente) o alternativamente con TFA/DODT (95:5, 40 ml, 2 h, temperatura.). La mayor parte del TFA se eliminó a presión reducida y el péptido en bruto se precipitó y se lavó tres veces con Et₂O y se secó hasta peso constante a temperatura ambiente.

15 Purificación y caracterización:

El péptido en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa usando una estación de trabajo PerSeptive Biosystems VISION o un sistema Gilson (Bombas: "Bomba 305", "Bomba 331", "Bomba 332", "Bomba de Jeringa 402"; cambiador de columna "Valvemate® II", detector UV "UV/VIS 155"; y el colector de fracciones "GX 281" equipado con una columna adecuada y un colector de fracciones, y funcionan con un gradiente de tampón A (TFA acuoso al 0,1%) y tampón B (TFA al 0,1%, 90% de MeCN, agua). Las fracciones se analizaron por HPLC analítica y MS, y las fracciones relevantes se reunieron y se liofilizaron. El producto final fue caracterizado por HPLC y MS.

25 Un experto en la técnica apreciará que se pueden usar métodos estándar de síntesis de péptidos para generar los compuestos de la invención.

Ejemplo 2

30 Generación de líneas celulares que expresan (i) receptor de calcitonina humana (hCTR2), y (ii) receptor 3 de amilina humana (hAMR3) que consiste en

hCTR2 coexpresado con proteína 3 modificadora de actividad receptora humana (hRAMP3)

La línea celular COS7, que se origina a partir de células de fibroblastos de riñón de African Green Monkey, se usó para el establecimiento de las líneas celulares estables descritas a continuación. Se utilizó el fondo celular COS7 debido a que no tenía tratamiento previo con RAMP y, como tal, proporciona el mejor sistema disponible para probar el hCTR monomérico y diferentes subtipos heterodiméricos de receptores de amilina generados funcionalmente mediante la introducción de las RAMPs individuales.

Línea celular del receptor de calcitonina:

Una línea celular que expresaba el receptor de calcitonina humana (hCTR2) fue generada en el fondo celular COS7 como clones estables. En resumen, hCTR2 (GI: 4502547) fue amplificado por PCR utilizando cebadores que codifican los sitios de restricción terminal para subclonación. Los cebadores de extremo 5' codifican adicionalmente una secuencia de consenso de Kozak cercana para asegurar una traducción eficiente. La fidelidad del ADN que codifica el receptor se confirmó mediante secuenciación de ADN. Los productos de PCR que codifican el receptor se subclonaron en un vector de expresión de mamífero que contenía un marcador de resistencia a neomicina (G418). El vector de expresión de mamífero que codifica el receptor se transfectó en células COS7 mediante un método estándar de transfección de liposomas. 48 horas después de la transfección, las células se sembraron para la clonación de dilución limitada y se seleccionaron con 1 mg/ml de G418 en el medio de cultivo. Después de 3 semanas, las colonias supervivientes de células que expresan hCTR2 fueron recolectadas, propagadas y probadas en el ensayo de eficacia de amilina como se describe en el Ejemplo 3 más adelante. Se escogió un clon que expresa hCTR2 para el perfilado del compuesto.

Línea celular del receptor de amilina:

Una línea celular que expresaba el receptor 3 de amilina humana (hAMYR3)

en el fondo celular COS7 como clones estables. En resumen, hCTR2 (GI: 4502547) y hRAMP3 (GI: 118572586) fueron amplificados por PCR utilizando cebadores que codifican los sitios de restricción terminal para subclonación. Los cebadores de extremo 5' codifican adicionalmente una secuencia de consenso de Kozak cercana para asegurar una traducción eficiente. La fidelidad del ADN que codifica el receptor se confirmó mediante secuenciación de ADN. Los productos de PCR que codifican el receptor se subclonaron en un vector de expresión de mamífero tri-cistrónico patentado con marcador de resistencia RAMP3, hCTR2 y neomicina (G418). El vector de expresión de mamífero que codifica el receptor se transfectó en células COS7 mediante un método estándar de transfección de liposomas. 48 horas después de la transfección, las células se sembraron para la clonación de dilución limitada y se seleccionaron con 1 mg/ml de G418 en el medio de cultivo. Después de 3 semanas, las colonias supervivientes de células que expresan hAMY3R fueron recolectadas, propagadas y probadas en el ensayo de eficacia de amilina como se describe en el Ejemplo 3 más adelante. La generación funcional del fenotipo del receptor de amilina se verificó en el ensayo de eficacia mediante una respuesta de eficacia desplazada hacia la izquierda a la amilina en relación con el receptor monomérico de calcitonina, y se eligió un clon que expresaba hAMYR3 para el perfilado del compuesto.

20

Ejemplo 3

Ensayos hCTR2 y hAMYR3

La actividad *in vitro* de los péptidos de prueba en los receptores hCTR2 y hAMYR3 fue evaluada midiendo la inducción de cAMP después de la estimulación del receptor usando el kit AlphaScreen® cAMP Assay de Perkin-Elmer.

En resumen, se sembraron células COS7 que expresaban hCTR2 (véase el Ejemplo 2 anterior) a 30-40.000 células por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con poli-L-lisina al 0,01% y se cultivaron durante 1 día en cultivo en 100 µl de medio de crecimiento [DMEM, FCS al 10%, penicilina (100 UI/ml), estreptomycin (100 µg/ml)]. En el día del análisis, se eliminó el medio de

30

crecimiento y se lavaron las células una vez con 200 ml de tampón Tyrode [Sales de Tyrode (9,6 g/l), HEPES 10 mM, pH 7,4]. Las células se incubaron en 100 ml de tampón Tyrode que contenía concentraciones crecientes de péptidos de ensayo, IBMX 100 mM y caseína al 0,1% durante 15 min a 37 °C. La reacción se detuvo
 5 decantando cuidadosamente el compuesto/medio tampón y reemplazándolo con lisis/detección (80 µl de BSA al 0,1% p/v, HEPES 5 mM, Tween-20 al 0,3% v/v en agua desionizada). Después de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos, el contenido de cAMP del lisado celular resultante se estimó de acuerdo con las instrucciones del fabricante del ensayo de cAMP de AlphaScreen®. Los
 10 valores de EC₅₀ se estimaron mediante ajuste de curvas asistido por computadora utilizando el modelo no lineal logístico de 4 parámetros (4PL).

Los resultados de la actividad *in vitro* (expresados como valores de EC₅₀) se resumen en la Tabla 1, a continuación.

15 **Ejemplo 4**

Evaluación de la solubilidad

Se preparó una solución madre del péptido de prueba (2 mg/ml, determinado a partir de la cantidad pesada de péptido) en agua desmineralizada ajustada a pH 2,5 con HCl, y se diluyeron partes alícuotas 1:1 en tampón acetato 100 mM (pH 4,0
 20 y pH 5,0), tampón de histidina 100 mM (pH 6,0 y pH 7,0) y tampón de fosfato 100 mM (pH 6,0, pH 7,0 y pH 7,5), respectivamente, y se cargaron en una Microplaca UV estándar de 96 pocillos, de fondo plano, no estéril. La absorbancia de las muestras (muestras individuales, n = 1) a 280 y 325 nm se midió en un lector de placas basado en absorbancia, que se precalentó a temperatura ambiente
 25 (normalmente 25 °C). El criterio de absorbancia de turbidez para una solubilidad de péptido ≥ 1 mg/ml era una absorbancia a 325 nm de ≤ 0,02 unidades de absorbancia (que es de 5 a 6 veces la desviación estándar de 8 muestras de tampón en una placa).

Las mediciones se realizaron en los compuestos 1-17, 19, 27-38, 49-69 y 71-
 30 87. Con la excepción del Compuesto 10 a pH 6,0. El Compuesto 31 a pH 7,0 y 7,5,

y el Compuesto 38 a pH 6,0 y 7,5, todos los compuestos probados mostraron solubilidad ≥ 1 mg/ml en todos los tampones probados.

Ejemplo 5

5 Evaluación de la estabilidad física

La agregación en forma de formación de fibrillas se detectó utilizando el colorante específico de amiloide Thioflavin T (ThT), que se emplea frecuentemente para demostrar la presencia de fibrillas en solución (véase, por ejemplo, Groenning, M., J. Chem. Biol. **3**(1) (2010), pp. 1-18; Groenning et al., J. Struct. Biol. **158** (2007) pp. 358-369; y Levine, H., III, Protein Sci. **2** (1993) pp. 404-410). Se disolvieron péptidos de ensayo (2 mg/ml) en agua desmineralizada ajustada a pH 2,5 con HCl, a temperatura ambiente (normalmente 25 °C). Soluciones que contenían (i) 1 mg/ml de péptido de prueba, 40 μ M de ThT y 50 mM de tampón de fosfato (pH), (ii) 1 mg/ml de péptido de prueba, 40 μ M de ThT y 50 mM de histidina (His) (pH 7,0), y (iii) 1 mg/ml de péptido de prueba, THT 40 μ M y tampón acetato 50 mM (Ac) (pH 4,0), en una placa de fluorescencia negra de 96 pocillos (fondo transparente) por triplicado. Los datos se recolectaron a intervalos fijos de 10 min, cada uno precedido por 300 s de automezclado (agitación), durante un periodo de 96 horas a 40 °C. La estabilidad física, expresada como tiempo de retraso de la formación de fibrillas (en horas), se definió como la intersección entre dos regresiones lineales que representan la fase estable inicial y la fase de crecimiento. Los datos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo 6

25 Evaluación de la estabilidad química

Las muestras de cada péptido de prueba se disolvieron en agua MilliQ™, y el pH de la solución se ajustó a pH 4, pH 6, pH 7,5 o pH 9, respectivamente, usando HCl o NaOH. La concentración final de péptido fue de 0,2 mg/ml. Las muestras se colocaron en frascos ámpulas de vidrio y se incubaron a 40 °C. Las muestras se analizaron por RP-HPLC en una columna C8 con elución de gradiente usando un

sistema de eluente de formiato de amonio/agua, o en una columna C18 con elución de gradiente usando un sistema eluente de ácido trifluoroacético/agua. El porcentaje de área (%área) del pico principal después del tiempo de incubación $T = t$ (con respecto al tiempo $T = 0$) fue determinado por espectroscopia UV a 220 nm.

5 La pureza fue determinada en primera instancia de la siguiente manera:

Pureza (%área) = (área del pico principal/área total de todos los picos) x 100.

La pureza se normalizó a continuación entre puntos de tiempo fijando la pureza en el tiempo 0 ($T = 0$) a 100 para cada valor de pH para un péptido dado, como sigue:

10 %área normalizada en el tiempo t ($T = t$) = [%área ($T = t$)/%área ($T = 0$)] x 100.

Los resultados de la evaluación de la estabilidad química (en forma de valores de pureza normalizados) se resumen en la Tabla 1 (a continuación). Los valores de pureza normalizados en la Tabla 1 se determinaron después de 7 días de incubación.

Tabla 1. EC₅₀, estabilidad química y datos de fibrilación

20			Pureza normalizada después de 7 días, 40 °C**				Fibrilación ^{ss}			
	Comp. No.	hCTR2 EC ₅₀ (nM)	hAMYR3 EC ₅₀ (nM)	pH 4	pH 6	pH 7.5	pH 9	pH 4.0 (Ac)	pH 7.0 (His)	pH 7.0 (Phos.)
25	1	0.079	0.230					FND	FND	FND
	2	0.076	0.120	A		A	B	FND	FD	FND
	3	0.160	0.200	A		B	B	FD	FD	FD
	4	0.210	0.220	B		C	C	FND	FND	FND
	5	0.200	0.180	B		C	C	FND	FND	FND
	6	0.077	0.220	A	B		B	FND	FND	FND
30	7	0.087	0.340	A	A	A	A	FND	FND	FND
	8	0.180	0.360	A	B	A	A	FND	FND	FND
	9	0.099	0.290	A	B	B	B	FND	FD	FD

5	10	0.160	0.350	A	A	B	B	FND	FD	FD
	11	0.130	0.200	A	B	A	B	FND	FD	FD
	12	0.120	0.250	A	A	B	B	FND	FD	FD
	13	0.120	0.380	A	A	A	A	FND	FD	FD
	14	0.150	0.260	A	A	A	A	FND	FD	FND
10	15	0.044	0.079	A	B	B	B	FND	FD	FND
	16	0.073	0.110	A	A	A	B	FD	FD	FND
	17	0.13	0.61							
	18	0.12	0.41					FND	FD	FD
	19	0.16	0.28	A	A	A	C	FND	FND	FND
15	20	0.19	0.33					FND	FD	FND
	21	0.12	0.23					FND	FD	FD
	22	0.078	0.59					FND	FD	FND
	23	0.094	0.13							
	24	0.085	0.19							
20	25	0.046	0.094							
	26	0.057	0.12							
	27	0.063	0.16					FD	FD	FD
	28	0.11	0.13	A	B	B	B	FND	FND	FND
	29	0.09	0.12	A		B	B			
25	30	0.07	0.12					FND	FD	FD
	31	0.09	0.29							
	32	0.17	0.23					FND	FD	FD
	33	0.11	0.15							
	34	0.09	0.12	A	B	B	B	FND	FND	FND
30	35	0.05	0.11	A	A	B	B	FND	FND	FND
	36	0.21	0.36	A	A	B	B	FND	FND	FD
	37	0.04	0.07							
	38	0.06	0.12							
	39	0.16	0.22							
	40	0.12	0.19							
	41	0.15	0.34	B	A	A	A			

5	42	0.12	0.34							
	43	0.22	0.35	A	A	A	A			
	44	0.2	0.3							
	45	0.16	0.31							
	46	0.1	0.14							
10	47	0.1	0.19							
	48	0.12	0.26	A	A	A	A	FND	FND	FND
	49	0.06	0.15	A	A	A	B	FD	FND	FND
	50	0.12	0.19							
	51	0.08	0.11	A	B	B	B	FND	FND	FND
15	52	0.07	0.09	A	B	B	B	FND	FND	FND
	53	0.14	0.13	A	A	B	B	FND	FND	FND
	54	0.08	0.14	A	A	B	B	FND	FND	FND
	55	0.11	0.08	A	A	A	B	FND	FND	FND
	56	0.06	0.08	A	A	A	B	FND	FND	FND
20	57	0.08	0.11	A	A	A	A	FND	FND	FND
	58	0.05	0.1	A	A	B	B	FND	FD	FND
	59	0.03	0.11	A	B	C	B	FND	FD	FD
	60	0.08	0.09	A	A	A	B	FND	FND	FND
	61	0.12	0.17							
25	62	0.18	0.22							
	63	0.35	0.37							
	64	0.11	0.15							
	65	0.14	0.26	A	A	A	A			
	66	0.19	0.30							
30	67	0.27	0.65							
	68	0.32	0.29							
	69	0.12	0.17	A	A	B	B			
	70	0.35	0.36							
	71	0.11	0.18	A	A	A	B	FND	FD	FD
	72	0.35	0.27							
	73	0.12	0.24							

5	74	0.58	0.39						
	75	0.36	0.26						
	76	0.44	0.49						
	77	0.16	0.42	A	A	B	B	FND	FND
	78	0.15	0.24						
10	79	0.12	0.23	A	A	B	B	FND	FD
	80	0.13	0.28	A	A	A	A		
	81	0.10	0.23	A	A	A	A		
	82	0.21	0.53						
	83	0.13	0.32						
15	84	0.15	0.54						
	85	0.1	0.14						
	86	0.1	0.15	A	A	A	A		
	87	0.2	0.13						
	88	0.06		A	A	A	A	FND	FND
20	89	0.16	0.20	A	A	A	B	FND	FND
	90	0.20	0.24	A	A	A	A	FND	FND
	91	0.08	0.17	A	A	A	A	FND	FND
	92	0.10	0.22	A	A	A	A		
	93		0.43						
25	95	0.18	0.20	A	A	A	A		
	96	0.33	0.28	A	A	A	A	FND	FND
	Pramlin- tida	1.40	0.230					FD	FD
	NN96	0.089	0.150	A	A	B	B	FND	FD

25 ** A => 90%; B = 70-90%; C = < 70%; En blanco = no determinado.

§§ FND = no se detecta fibrilación; FD = fibrilación detectada.

Ejemplo 7

Perfil farmacocinético (PK) en ratas

30 Los Compuestos 6, 7, 9, 11, 13, 15, 28, 34, 36, 49, 55, 57 y 71 fueron

probados en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas en ratas.

A las ratas macho Sprague Dawley se les administró un solo bolo subcutáneo (sc) de cada péptido a probar, como se especifica a continuación.

Se administraron 30 nmol/kg de dosis de compuesto. Se extrajeron muestras de sangre de la vena de la cola antes de la dosificación y a las 24, 48, 72, 96 y 168 horas después de la dosificación. Se tomaron muestras de sangre de dos ratas en cada punto de tiempo, y sólo se extrajeron 2 muestras de sangre de cada rata, es decir, se usaron 10 ratas para cada compuesto. Las ratas fueron sometidas a eutanasia inmediatamente después del último muestreo de sangre por conmoción cerebral y dislocación cervical.

El vehículo de dosificación utilizado para cada péptido de prueba era un tampón de histidina que contenía manitol (pH 7,0). Las muestras de plasma se analizaron después de la precipitación con etanol mediante cromatografía líquida de espectrometría de masas (LC-MS/MS). Las concentraciones plasmáticas medias se utilizaron para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizando el enfoque no compartimental en Phoenix WinNonlin 6.3.

La vida media de eliminación terminal plasmática ($t_{1/2}$) se determinó como $\ln(2)/\lambda_z$, donde λ_z es la magnitud de la pendiente de la regresión logarítmica lineal de la concentración logarítmica frente al perfil temporal durante la fase terminal. Se determinó la depuración aparente (CL/F) como dosis/AUC_{inf} (sc), donde AUC_{inf} es el área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo extrapolada al infinito ($AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$, donde C_{last} es la última concentración plasmática observada).

25 **Resultados**

Como se muestra en la Tabla 2, a continuación, se determinó que las vidas medias de eliminación terminal plasmática para todos los péptidos probados estaban en el intervalo de 14,1 horas a 36,7 horas, mientras que los valores de depuración aparente para todos los péptidos examinados estaban en el intervalo de 0,00406 a 0,0146 litro/hora/kg.

Tabla 2. Vidas medias de eliminación terminal plasmática ($t_{1/2}$) y valores de depuración aparente (Cl/F; l/h/kg)

Compuesto No.	Cl/F	$t_{1/2}$ (horas)
6	0.0069	24.2
7	0.0087	25.4
9	0.0096	17.9
11	0.0118	14.1
13	0.0106	15.0
15	0.0116	18.9
28	0.0128	17.1
34	0.0148	17.2
36	0.0117	25.7
49	0.00406	36.7
55	0.0045	26.2
57	0.0078	17.9
71	0.0146	14.7

Ejemplo 8

Efecto en la ingesta aguda de alimentos y el peso corporal en ratas Sprague Dawley normales

Los Compuestos 6, 7, 9, 11, 13, 15, 28, 34, 36, 49, 55, 57, 59, 71 y 79 fueron probados para determinar su efecto sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratas.

Las ratas Sprague Dawley (SD) fueron obtenidas de Taconic A/S, Dinamarca. Los animales llegaron al menos 7 días antes de comenzar el estudio para permitir la aclimatación a condiciones experimentales. Desde la llegada y durante todo el estudio, las ratas se alojaron en grupos de 2 ($n = 2$) en una habitación controlada por luz, temperatura y humedad (ciclo de luz/oscuridad 12/12 h invertido: luces apagadas durante el día y encendidas durante la noche, temperatura 20-22 °C, humedad relativa 50-80%). Los animales tuvieron acceso ad libitum a los alimentos (Altromin™ 1324, Brogaarden A/S, Gentofte, Dinamarca) y agua (agua de grifo de calidad doméstica con ácido cítrico añadida a pH ~ 3,6) durante todo el estudio. La estratificación de ratas se basó en el peso corporal (BW) sobre una base de jaula a

jaula; se usaron BWs por jaula como base para unir cuatro jaulas juntas en un grupo (n = 8 por grupo). Se incluyó un grupo vehículo y un grupo de control positivo en cada conjunto de pruebas. Las ratas se dosificaron subcutáneamente (sc) una vez por la mañana inmediatamente antes de apagar las luces, usando una dosis
 5 corregida en peso corporal (30 nmol/kg) de péptido de prueba. El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg. La ingesta de alimentos se registró manualmente a t = -24 y 0 horas (pre-dosis) y en t = 24, 48, 72 y 96 horas después de la dosificación. El peso corporal se midió diariamente.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando GraphPad™ Prism versión
 10 5. Los parámetros medidos se compararon utilizando ANOVA unidireccional seguido de pruebas de comparación múltiple de Dunnett. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas a $p < 0,05$.

Resultados

15 Como se muestra en la Tabla 3, a continuación, 48 horas después de la dosificación, cada uno de los compuestos probados dio lugar a una inhibición clara y estadísticamente significativa de la ingesta de alimentos (corregida por vehículo, en %). Esta reducción en la ingesta de alimentos se reflejó en una disminución en el peso corporal (corregida por vehículo, en %) observada al día 4 post-dosificación
 20 (después de 96 h) en las ratas tratadas. (No se muestra). El comportamiento de alimentación normal se reanudó posteriormente.

Tabla 3. Datos de consumo agudo de alimentos

Compuesto No.	Inhibición FI después de 48 h (corregida por vehículo) (%)
6	97 ± 0.2
7	94 ± 1.4
9	91 ± 2.5
11	88 ± 3.4
13	88 ± 2.4
15	93 ± 1.6
28	74 ± 5.4
34	70 ± 6.6

36	20 ± 3.4
49	98 ± 0.2
55	90 ± 2.4
57	77 ± 8.7
59	99 ± 0.1
71	84 ± 5.7
79	71 ± 5.6

5

10 **Ejemplo 9**

Prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) en ratas

Las ratas Sprague Dawley macho [CrI:CD(SD), rango de peso 260-280 g a la llegada] se alojaron en grupos de 2 (n = 2) o 3 (n = 3). Los animales se mantuvieron en un ciclo luz/oscuridad de 12h/12h. Los animales tuvieron acceso ad libitum a una
 15 dieta chow estándar y agua de grifo (agua de grifo de calidad doméstica) durante el periodo inicial de aclimatación de una semana.

Se emplearon ratas en ayunas (ayunadas durante 7 horas) durante la prueba. Las ratas habían sido previamente aleatorizadas en dos grupos, grupo de prueba y grupo de control designados, respectivamente. El número total de animales por
 20 grupo fue de 10 (n = 10).

Una única inyección subcutánea de cualquier vehículo (grupo de control, vehículo: tampón de histidina 50 mM, pH 7, con manitol 200 mM) o el Compuesto 7 en vehículo [grupo de prueba; se administró posteriormente a cada animal una dosis de 30 nmol/kg de peso corporal (2 ml/kg)]. Todas las ratas recibieron luego un bolo
 25 oral de glucosa (2 g/kg) 16 horas después de la administración del vehículo o del compuesto. Niveles de glucosa en la sangre en muestras de sangre de cola tomadas 20 min. antes de la administración de glucosa (tiempo cero, línea basal) y a continuación 15 min., 30 min., 60 min., 90 min., 120 min. y 180 minutos después de la administración de glucosa usando un glucómetro (GlucoSmart Swing™, MSP
 30 Bodmann GmbH, Alemania).

Los niveles basales de glucosa fueron esencialmente los mismos en los grupos de ensayo y de control, pero la elevación de los niveles de glucosa durante el transcurso del periodo de tiempo de medición de 180 minutos disminuyó significativamente en el grupo de prueba en comparación con el grupo de control.

5 La Tabla 4 (a continuación) resume la AUC de la glucosa en sangre (área bajo curva) determinada a lo largo del periodo desde $t = 15$ min. A $t = 180$ min. A partir de un gráfico de los niveles de glucosa medidos en función del tiempo. Los datos se presentan como media $\pm$ S.E.M. Se utilizó la prueba t de Student de dos caras, no pareada, para la comparación estadística del grupo de prueba y del grupo de control.

Tabla 4

	Grupo de Control	Grupo de Prueba (Compuesto 7)	valor p
15 AUC de glucosa, $t = 15$ -180 min. (mmol/L); media $\pm$ S.E.M.	270 ± 38	122 ± 29	$p < 0.0062$

De los resultados, se desprende claramente que el compuesto probado mejora significativamente la tolerancia a la glucosa en el grupo de prueba en comparación con el grupo de control.

20

Ejemplo 10

Efecto de la delección en las posiciones 21 y 22

La evaluación de la estabilidad química descrita en el Ejemplo 6 se repitió para cuatro pares de compuestos, cada uno de los cuales difería solamente por la presencia o ausencia de un doblete Asn-Asn (N-N) en las posiciones 21 y 22.

25

Tabla 5

	Compuesto	Posiciones 21-22	pH 4	pH6	pH 7.5	pH 9
	NN96	N-N	A	A	B	B
	97	Δ	A	A	A	A
30	55	Δ	A	A	A	B

98	N-N	A	A	B	B
57	Δ	A	A	A	B
99	N-N	A	A	B	B
89	Δ	A	A	A	A
100	N-N	A	A	A	B

5

[Las designaciones "A", "B" y "C" son las mismas que en la Tabla 1. " Δ " significa una deleción en las posiciones 21 y 22.]

Puede verse que la deleción del doblete Asn-Asn en las posiciones 21 y 22 tiende a aumentar la estabilidad química en el intervalo de pH neutro a alcalino.

10

La actividad en la calcitonina humana (hCTR2) y amilina (hAMYR3) también fue determinada, como se describe en el Ejemplo 3. Como se muestra en la Tabla 6, la deleción tiende a aumentar la actividad en ambos receptores, especialmente en compuestos que contienen residuos de aminoácidos metilados.

15

Tabla 6

Compuesto	hCTR2 EC ₅₀ (nM)	hAMYR3 EC ₅₀ (nM)
NN96	0.089	0.150
97	0.10	0.13
55	0.11	0.08
98	7.2	0.38
57	0.08	0.11
99	3.8	0.59
89	0.16	0.20
100	2.2	0.53

20

25

30