

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5 1. Un compuesto de la siguiente fórmula:

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-
Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-
Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

 caracterizado porque

10 Xaa2 es Aib;

 Xaa28 es Glu o Ser;

 Lys en la posición 20 es químicamente modificado
por conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral
Lys con un ácido graso C14-C24 mediante (i) un enlace directo
15 o (ii) un enlazador entre la Lys en la posición 20 y el ácido
graso C14-C24; y

 el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado
(SEQ ID NO: 2);

 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

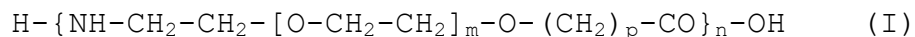
20 2. Un compuesto de conformidad con la
Reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, caracterizado porque Xaa28 es Glu.

 3. Un compuesto de conformidad con la
Reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente
25 aceptable, caracterizado porque Xaa28 es Ser.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque la Lys en la posición 20 es químicamente modificada por conjugación con un ácido graso C14-C24 mediante un enlazador entre la Lys en la posición 20 y el ácido graso C14-C24.

5. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador se selecciona a partir del grupo que consiste de:

(a) un carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I:



en donde m es cualquier número entero desde 1 hasta 12, n es cualquier número entero desde 1 hasta 12, y p es 1 o 2;

(b) un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), histidina (His), lisina (Lys), serina (Ser), treonina (Thr), citrulina (Cit), ornitina (Orn), sarcosina (Sar), glicina (Gly), ácido γ -aminobutírico (γ -Abu) y ácido γ -glutámico (γ -Glu);

(c) un dipéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Glu-Glu, Gly-Gly, Leu-

Leu, Pro-Pro, Ser-Ser, Thr-Thr, ácido γ -glutámico (γ -Glu)-
 ácido γ -glutámico (γ -Glu), Glu-ácido γ -glutámico (γ -Glu),
 ácido γ -glutámico (γ -Glu)-Glu, ácido γ -aminobutírico (γ -Abu)-
 ácido γ -aminobutírico (γ -Abu), ácido 6-aminohexanoico-ácido
 5 6-aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico-ácido 5-
 aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico-ácido 7-
 aminoheptanoico y ácido 8-aminoheptanoico-ácido 8-
 aminoheptanoico;

(d) un tripéptido seleccionado a partir del grupo
 10 que consiste de Ala-Ala-Ala, β -Ala- β -Ala- β -Ala, Glu-Glu-Glu,
 γ -Glu- γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu-Glu, γ -Glu-
 Glu- γ -Glu, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Ser, Ser-Gly-Gly, Gly-Ser-
 Gly, Gly-Gly-Glu, Glu-Gly-Gly, Gly-Glu-Gly, Gly-Gly- γ -Glu,
 γ -Glu-Gly-Gly, Gly- γ -Glu-Gly, Leu-Leu-Leu, Pro-Pro-Pro y γ -
 15 Abu- γ -Abu- γ -Abu;

(e) un polipéptido seleccionado a partir del grupo
 que consiste de (Gly-Gly-Ser)_q (Gly-Gly-Gly-Ser)_r y (Gly-Gly-
 Gly-Gly-Ser)_r, (ácido 6-aminohexanoico)_s, (ácido 5-
 aminovalérico)_s, (ácido 7-aminoheptanoico)_s, y (ácido 8-
 20 aminoheptanoico)_s, donde q es cualquier número entero desde 2
 hasta 5, r es cualquier número entero desde 1 hasta 3, y s es
 cualquier número entero desde 4 hasta 15; y

(f) un enlazador conjugado en donde un carboxilato
 de amino polietilenglicol de Fórmula I como se define en (a)
 25 es conjugado con:

(i) un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Pro, Ser, Thr, Cit, Orn, Sar, Gly, γ -Abu y γ -Glu;

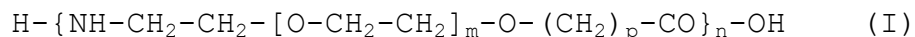
(ii) un dipéptido seleccionado a partir del grupo
 5 que consiste de Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Glu-Glu, Gly-Gly, Leu-Leu, Pro-Pro, Ser-Ser, Thr-Thr, γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu, γ -Glu-Glu, γ -Abu- γ -Abu, ácido 6-aminohexanoico-ácido 6-aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico-ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico-ácido 7-aminoheptanoico y ácido 8-
 10 aminoheptanoico-ácido 8-aminoheptanoico;

(iii) un tripéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de Ala-Ala-Ala, β -Ala- β -Ala- β -Ala, Glu-Glu-Glu, γ -Glu- γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu-Glu, γ -Glu-Glu- γ -Glu, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Ser, Ser-Gly-Gly, Gly-Ser-
 15 Gly, Gly-Gly-Glu, Glu-Gly-Gly, Gly-Glu-Gly, Gly-Gly- γ -Glu, γ -Glu-Gly-Gly, Gly- γ -Glu-Gly, Leu-Leu-Leu, Pro-Pro-Pro y γ -Abu- γ -Abu- γ -Abu; o

(iv) un polipéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de (Gly-Gly-Ser)_q (Gly-Gly-Gly-Ser)_r y (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_r, (ácido 6-aminohexanoico)_s, (ácido 5-aminovalérico)_s, (ácido 7-aminoheptanoico)_s, y (ácido 8-aminoheptanoico)_s, donde q es cualquier número entero desde 2 hasta 5, r es cualquier número entero desde 1 hasta 3, y s es cualquier número entero desde 4 hasta 15.

25 6. Un compuesto de conformidad con la

Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es un carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I:



5 en donde m es cualquier número entero desde 1 hasta 12, n es cualquier número entero desde 1 hasta 12, y p es 1 o 2.

7. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, o una sal del mismo farmacéuticamente
10 aceptable, caracterizado porque n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y m es 1 y p es 1 para el carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I.

8. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6 o 7, o una sal del mismo farmacéuticamente
15 aceptable, caracterizado porque n es 2, m es 1 y p es 1 para el carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I.

9. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es un aminoácido
20 seleccionado a partir del grupo que consiste de Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Pro, Ser, Thr, Cit, Orn, Sar, Gly, γ -Abu y γ -Glu.

10. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 9, o una sal del mismo farmacéuticamente
25 aceptable, caracterizado porque el aminoácido es γ -Glu.

11. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es un dipéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Glu-Glu, Gly-Gly, Leu-Leu, Pro-Pro, Ser-Ser, Thr-Thr, γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu, γ -Glu-Glu, γ -Abu- γ -Abu, ácido 6-aminohexanoico-ácido 6-aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico-ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico-ácido 7-aminoheptanoico y ácido 8-aminoheptanoico-ácido 8-aminoheptanoico.

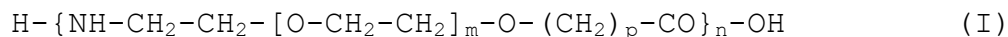
12. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 11, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el dipéptido es γ -Glu- γ -Glu.

13. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es un tripéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de Ala-Ala-Ala, β -Ala- β -Ala- β -Ala, Glu-Glu-Glu, γ -Glu- γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu-Glu, γ -Glu-Glu- γ -Glu, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Ser, Ser-Gly-Gly, Gly-Ser-Gly, Gly-Gly-Glu, Glu-Gly-Gly, Gly-Glu-Gly, Gly-Gly- γ -Glu, γ -Glu-Gly-Gly, Gly- γ -Glu-Gly, Leu-Leu-Leu, Pro-Pro-Pro y γ -Abu- γ -Abu- γ -Abu.

14. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es un

polipéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de
 (Gly-Gly-Ser)_q (Gly-Gly-Gly-Ser)_r y (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_r,
 (ácido 6-aminohexanoico)_s, (ácido 5-aminovalérico)_s, (ácido 7-
 aminoheptanoico)_s, y (ácido 8-aminoheptanoico)_s, donde q es
 5 cualquier número entero desde 2 hasta 5, r es cualquier
 número entero desde 1 hasta 3, y s es cualquier número entero
 desde 4 hasta 15.

15 15. Un compuesto de conformidad con la
 Reivindicación 5, o una sal del mismo farmacéuticamente
 aceptable, caracterizado porque el enlazador es un enlazador
 conjugado, en donde un carboxilato de amino polietilenglicol
 de Fórmula I:



en donde m es cualquier número entero desde 1 hasta
 15 12, n es cualquier número entero desde 1 hasta 12, y p es 1 o
 2, es conjugado con:

- (i) un aminoácido seleccionado a partir del grupo
 que consiste de Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Pro, Ser,
 Thr, Cit, Orn, Sar, Gly, γ-Abu y γ-Glu;
- 20 (ii) un dipéptido seleccionado a partir del grupo
 que consiste de Ala-Ala, β-Ala-β-Ala, Glu-Glu, Gly-Gly, Leu-
 Leu, Pro-Pro, Ser-Ser, Thr-Thr, γ-Glu-γ-Glu, Glu-γ-Glu, γ-
 Glu-Glu, γ-Abu-γ-Abu, ácido 6-aminohexanoico-ácido 6-
 aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico-ácido 5-aminovalérico,
 25 ácido 7-aminoheptanoico-ácido 7-aminoheptanoico y ácido 8-

aminoheptanoico-ácido 8-aminoheptanoico;

(iii) un tripéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de Ala-Ala-Ala, β -Ala- β -Ala- β -Ala, Glu-Glu-Glu, γ -Glu- γ -Glu- γ -Glu, Glu- γ -Glu- γ -Glu, γ -Glu- γ -Glu-Glu, γ -Glu-Glu- γ -Glu, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Ser, Ser-Gly-Gly, Gly-Ser-Gly, Gly-Gly-Glu, Glu-Gly-Gly, Gly-Glu-Gly, Gly-Gly- γ -Glu, γ -Glu-Gly-Gly, Gly- γ -Glu-Gly, Leu-Leu-Leu, Pro-Pro-Pro y γ -Abu- γ -Abu- γ -Abu; o

(iv) un polipéptido seleccionado a partir del grupo que consiste de (Gly-Gly-Ser)_q (Gly-Gly-Gly-Ser)_r y (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_r, (ácido 6-aminohexanoico)_s, (ácido 5-aminovalérico)_s, (ácido 7-aminoheptanoico)_s, y (ácido 8-aminoheptanoico)_s, donde q es cualquier número entero desde 2 hasta 5, r es cualquier número entero desde 1 hasta 3, y s es cualquier número entero desde 4 hasta 15.

16. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y m es 1 y p es 1 para carboxilato de aminopolietilenglicol de Fórmula I.

17. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 15 o 16, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque n es 2, m es 1 y p es 1 para el carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I.

18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

las Reivindicaciones 15-17, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I es conjugado a un aminoácido, en donde el aminoácido es γ -Glu.

5 19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 15-17, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el carboxilato de amino polietilenglicol de Fórmula I es conjugado a un dipéptido, en donde el dipéptido es γ -Glu- γ -
10 Glu.

20. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el enlazador es ([2-(2-aminoetoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)_t, en donde t es 1 o 2.

15 21. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 20, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque t es 1.

22. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 20, o una sal del mismo farmacéuticamente
20 aceptable, caracterizado porque t es 2.

23. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el ácido graso C14-C24 es un monoácido saturado o un diácido saturado.

25 24. Un compuesto de conformidad con la

Reivindicación 23, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el ácido graso es un monoácido saturado o diácido saturado seleccionado a partir del grupo que consiste de ácido mirístico (ácido
5 tetradecanoico) (monoácido C14), ácido tetradecandioico (diácido C14), ácido palmítico (ácido hexadecanoico) (monoácido C16), ácido hexadecandioico (diácido C16), ácido margárico (ácido heptadecanoico) (monoácido C17), ácido heptadecandioico (diácido C17), ácido esteárico (ácido
10 octadecanoico) (monoácido C18), ácido octadecandioico (diácido C18), ácido nonadecílico (ácido nonadecanoico) (monoácido C19), ácido nonadecandioico (diácido C19), ácido aracádico (ácido eicosanoico) (monoácido C20), ácido eicosandioico (diácido C20), ácido heneicosílico (ácido
15 heneicosanoico) (monoácido C21), ácido heneicosandioico (diácido C21), ácido behénico (ácido docosanoico) (C22), ácido docosandioico (diácido C22), ácido lignocérico (ácido tetracosanoico) (monoácido C24) y ácido tetracosandioico (diácido C24).

20 25. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 23 o 24, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el ácido graso C14-C24 es ácido octadecandioico.

25 26. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 23 o 24, o una sal del mismo farmacéuticamente

aceptable, caracterizado porque el ácido graso C14-C24 es ácido eicosanoico.

27. Un compuesto de conformidad con cualquier reivindicación precedente, o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque el aminoácido C-terminal es amido.

28. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 to 27, o una sal del mismo
10 farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. Un método para tratar diabetes tipo 2 en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto
15 de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30. Un método para tratar obesidad en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto
20 de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

31. Un método para tratar enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto
25 una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con

cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

32. Un método para tratar esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un sujeto en necesidad del mismo, 5
caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para inducir pérdida de peso no 10
terapéutica en un sujeto, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

34. Un compuesto de conformidad con cualquiera de 15
las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

35. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de 20
diabetes tipo 2.

36. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de obesidad.

25 37. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD).

38. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
5 las Reivindicaciones 1 a 27, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

39. Un compuesto intermediario de la siguiente fórmula:

10 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-
Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-
Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

caracterizado porque

Xaa2 es Aib;

15 Xaa28 es Glu o Ser; y

el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado

(SEQ ID NO: 9),

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

40. Un compuesto intermediario de conformidad con
20 la Reivindicación 39, caracterizado porque Xaa28 es Glu.

41. Un compuesto intermediario de conformidad con la Reivindicación 39, caracterizado porque Xaa28 es Ser.

42. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la siguiente fórmula:

25 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-

Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-
Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

caracterizado porque

Xaa2 es Aib;

5 Xaa28 es Glu o Ser;

Lys en la posición 20 es químicamente modificado
por conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral
Lys con un ácido graso C14-C24 mediante (i) un enlace directo
o (ii) un enlazador entre la Lys en la posición 20 y el ácido
10 graso C14-C24; y

el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado
(SEQ ID NO: 2), tal proceso comprende la etapa de:

(i) modificar un compuesto intermediario de la
siguiente fórmula:

15 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-
Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-
Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

en donde

Xaa2 es Aib;

20 Xaa28 es Glu o Ser; y

el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado
(SEQ ID NO: 9)

conjugando el grupo épsilon-amino de la cadena
lateral Lys en la posición 20 del compuesto intermediario con
25 un ácido graso C14-C24, opcionalmente mediante un enlazador.

43. Un proceso de conformidad con la Reivindicación 42, caracterizado porque la Lys en la posición 20 del compuesto intermediario es químicamente modificado por conjugación con un ácido graso C14-C24 mediante un enlazador
5 entre la Lys en la posición 20 y el ácido graso C14-C24.

44. Un compuesto, caracterizado porque es producido por el proceso de conformidad con la Reivindicación 42 o Reivindicación 43, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.