

AGONISTAS DUALES ACILADOS DE GLP-1/GLP-2

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos acilados que tienen actividad agonista en los receptores GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GLP-2 (péptido similar al glucagón tipo 2). Los compuestos se utilizan, entre otros, en la profilaxis o el tratamiento del daño y la disfunción intestinal, la regulación del peso corporal y la profilaxis o el tratamiento de la disfunción metabólica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tejido intestinal es responsable de la producción tanto del péptido similar al glucagón tipo 1 humano (GLP-1 (7-36)) como del péptido similar al glucagón tipo 2 humano (GLP-2 (1-33)), ya que son producidos por las mismas células. El GLP-2 humano es un péptido de 33 aminoácidos con la siguiente secuencia: Hy-His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH (SEQ ID NO 1). Se deriva del procesamiento postraducciona específico de proglucagón en las células L enteroendocrinas del intestino y en regiones específicas del tronco cerebral. El GLP-2 se une a un único receptor acoplado a la proteína G que pertenece a la familia de las secretinas de glucagón de clase II. El GLP-2 se co-secreta con GLP-1, oxintomodulina y glicentina, en respuesta a la ingesta de nutrientes. El GLP-1 humano se produce como un péptido de 30 aminoácidos con la siguiente secuencia: Hy-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-NH₂ (SEQ ID NO 2).

Se ha reportado que GLP-2 induce un crecimiento significativo del epitelio de la mucosa del intestino delgado a través de la estimulación de la proliferación de células madre en las criptas, y por la inhibición de la apoptosis en las vellosidades (Drucker et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA 93: 7911-7916). El GLP-2 también tiene efectos de crecimiento en el colon. Además, el GLP-2 inhibe el vaciado gástrico y la secreción de ácido gástrico (Wojdemann et al., 1999, J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 2513-2517), mejora la función de la barrera intestinal (Benjamin et al., 2000, Gut 47: 112-119), estimula el transporte de hexosa intestinal mediante la regulación positiva de los transportadores de glucosa (Cheeseman, 1997, Am. J. Physiol. R1965-71), y aumenta el flujo sanguíneo intestinal (Guan et al., 2003, Gastroenterology, 125: 136-147).

El GLP-1 ha sido descrito como una hormona incretina fisiológica y, por lo

5 tanto, se ha reportado que aumenta la respuesta de la insulina después de una ingesta oral de glucosa o grasa. Sin embargo, en general se entiende que el GLP-1 reduce las concentraciones de glucagón, tiene efectos beneficiosos sobre la inhibición de los movimientos intestinales rápidos (Tolessa et al., 1998, Dig. Dis. Sci. 43(10): 2284-90), y disminuye el vaciado gástrico.

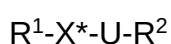
10 El documento WO 2013/164484 divulga análogos de GLP-2 que comprenden una o más sustituciones en comparación con h[Gly2]GLP-2 y que pueden tener la propiedad de una actividad de GLP-1 alterada y su uso médico.

15 El documento WO 2016/066818 divulga péptidos que tienen actividad agonista dual en los receptores GLP-1 y GLP-2, y propone usos médicos de los mismos. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos adicionales que combinen actividades agonistas eficaces en ambos receptores con niveles aceptables de estabilidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 En términos generales, la presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad agonista en los receptores GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón) y GLP-2 (péptido 2 similar a glucagón), por ejemplo, según lo evaluado en ensayos de potencia *in vitro*. Dichos compuestos se mencionan en esta memoria descriptiva como "agonistas duales de GLP-1/GLP-2", o simplemente "agonistas duales". Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen actividades tanto de GLP-1 (7-36) como de GLP-2 (1-33).

25 En un primer aspecto se proporciona un agonista dual de GLP-1/GLP-2 representado por la fórmula:

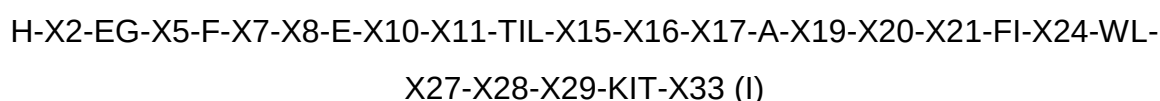


en la que:

30 R^1 es hidrógeno (Hy), alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo;

R^2 es NH_2 u OH ;

X^* es un péptido de fórmula I:



en la que:

X2 es Aib o G

X5 es T o S;

X7 es T o S;

5 X8 es S, E o D;
 X10 es L, M, V o Ψ ;
 X11 es A, N o S;
 X15 es D o E;
 X16 es G, E, A o Ψ ;
 X17 es Q, E, K, L o Ψ ;
 X19 es A, V o S;
 10 X20 es R, K o Ψ ;
 X21 es D, L o E;
 X24 es A, N o S;
 X27 es I, Q, K, H o Y;
 X28 es Q, E, A, H, Y, L, K, R o S;
 15 X29 es H, Y, K o Q;
 X33 es D o E;
 U está ausente o es una secuencia de 1-15 residuos cada uno
 independientemente seleccionado de K, k, E, A, T, I, L y Ψ ;
 la molécula contiene uno y solo uno Ψ , en la que Ψ es un residuo de K, k, R,
 Orn, Dap o Dab en la que la cadena lateral está conjugada a un sustituyente que
 20 tiene la fórmula Z^1 - o Z^1-Z^2 -, en la que
 Z^1 - es $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-22}-(\text{CO})$ - o $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{10-22}-(\text{CO})$ -; y
 $-Z^2$ - se selecciona de $-Z^{S1}$ -, $-Z^{S1}-Z^{S2}$ -, $-Z^{S2}-Z^{S1}$ -, $-Z^{S2}$ -, $-Z^{S3}$ -, $-Z^{S1}Z^{S3}$ -, $-Z^{S2}Z^{S3}$ -,
 $-Z^{S3}Z^{S1}$ -, $-Z^{S3}Z^{S2}$ -, $-Z^{S1}Z^{S2}Z^{S3}$ -, $-Z^{S1}Z^{S3}Z^{S2}$ -, $-Z^{S2}Z^{S1}Z^{S3}$ -, $-Z^{S2}Z^{S3}Z^{S1}$ -, $-Z^{S3}Z^{S1}Z^{S2}$ -, -
 $Z^{S3}Z^{S2}Z^{S1}$ -, $Z^{S2}Z^{S3}Z^{S2}$ - en las que
 25 Z^{S1} es isoGlu, β -Ala, isoLys o 4-aminobutanoílo;
 Z^{S2} es $-(\text{Peg3})_m$ - donde m es 1, 2 o 3; y
 $-Z^{S3}$ - es una secuencia peptídica de 1-6 unidades de aminoácidos
 seleccionadas independientemente del grupo que consiste en A, L, S, T, Y, Q, D, E,
 K, k, R, H, F y G;
 30 y en la que al menos uno de X5 y X7 es T;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
 Las diversas posiciones de aminoácidos en el péptido X^* de las fórmulas
 proporcionadas por la presente memoria están numeradas de acuerdo con su
 posición lineal desde el extremo N al extremo C en la cadena de aminoácidos.
 En el presente contexto, β -Ala y 3-Aminopropanoilo se usan de manera
 intercambiable.
 Los agonistas duales que tienen ácido aspártico (Asp, D) en la posición 3 y

glicina (Gly) en la posición 4 pueden ser agonistas muy potentes en los receptores de GLP-1 y GLP-2. Sin embargo, esta combinación de sustituciones da como resultado compuestos que son inestables y pueden no ser adecuados para el almacenamiento a largo plazo en solución acuosa. Sin querer limitarse por ninguna teoría, se cree que el Asp en la posición 3 puede isomerizarse a iso-Asp a través de un intermedio cíclico formado entre el grupo funcional ácido carboxílico de su cadena lateral y el átomo de nitrógeno de estructura fundamental en la posición 4.

Se ha encontrado ahora que las moléculas que tienen ácido glutámico (Glu, E) en la posición 3 en lugar de Asp son mucho menos susceptibles a tales reacciones y, por lo tanto, pueden ser considerablemente más estables cuando se almacenan en una solución acuosa. Sin embargo, el reemplazo de Asp con Glu en la posición 3 en moléculas que tienen un sustituyente lipófilo en la porción media del péptido (por ejemplo, en o cerca de las posiciones 16 y 17) tiende a reducir la potencia en uno o ambos del receptor GLP-2 y el receptor de GLP-1, aunque Glu está presente en la posición 3 de la molécula de GLP-1 nativa. La incorporación simultánea de un residuo de Thr en una o ambas posiciones 5 y 7 parece compensar una parte o la totalidad de la potencia perdida. Se cree que también se proporcionan mejoras adicionales en la potencia mediante la incorporación de His (H), Tyr (Y), Lys (K) o Gln (Q) en la posición 29 en lugar de los residuos Gly (G) y Thr (T) presentes en GLP-1 y 2 humanos de tipo salvaje, respectivamente.

En algunas realizaciones de fórmula I:

- X2 es Aib o G
- X5 es T o S;
- X7 es T o S;
- X8 es S;
- X10 es L o Ψ ;
- X11 es A o S;
- X15 es D o E;
- X16 es G, E, A o Ψ ;
- X17 es Q, E, K, L o Ψ ;
- X19 es A o S;
- X20 es R o Ψ ;
- X21 es D, L o E;
- X24 es A;
- X27 es I, Q, K o Y;
- X28 es Q, E, A, H, Y, L, K, R o S;

X29 es H, Y o Q; y
X33 es D o E.

5 Donde Ψ no está en X16 o X17, puede ser deseable que X16 sea E y X17 sea Q.

En algunas realizaciones, X11 es A y X15 es D. En otras realizaciones, X11 es S y X15 es E. En otras realizaciones, X11 es A y X15 es E.

En algunas realizaciones, X27 es I.

10 En algunas realizaciones, X29 es H. En algunas de estas realizaciones, X28 es A y X29 es H, o X28 es E y X29 es H.

En algunas realizaciones, X29 es Q y opcionalmente X27 es Q.

En algunas realizaciones, los residuos en X27-X29 tienen una secuencia seleccionada de:

15 IQH;
IEH
IAH;
IHH;
IYH;
20 ILH;
IKH;
IRH;
ISH;
QQH;
25 YQH;
KQH;
IQQ;
IQY;
IQT; y
30 IAY.

En algunas realizaciones, X* es un péptido de fórmula II:

H-X2-EG-X5-F-X7-SELATILD-X16-X17-AAR-X21-FAWLI-X28-X29-KITD (II)

en la que:

X2 es Aib o G
X5 es T o S;
X7 es T o S;
X16 es G o Ψ ;
X17 es Q, E, K, L o Ψ ;

X21 es D o L;
 X28 es Q, E, A, H, Y, L, K, R o S;
 X29 es H, Y o Q;
 5 En algunas realizaciones de Fórmula I o Fórmula II, X16 es Ψ y X17 es Q, E, K o L. Por ejemplo, X17 puede ser Q, o X17 puede seleccionarse de E, K y L. En otras realizaciones, X16 es G y X17 es Ψ .
 Puede ser deseable que X21 sea D.
 10 X28 puede seleccionarse de Q, E y A, por ejemplo, puede ser Q o E. En algunas combinaciones de residuos, Q puede ser preferido. En otras, se puede preferir E, incluyendo sin limitación a cuando X16 es G y X17 es Ψ . Alternativamente, X28 puede seleccionarse de A, H, Y, L, K, R y S.
 X* puede ser un péptido de fórmula III:
 15 H[Aib]EG-X5-F-X7-SE-X10-ATILD-X16-X17-AA-X20-X21-FAWLI-X28-X29-KITD
 (III)
 en la que:
 X5 es T o S;
 X7 es T o S;
 X10 es L o Ψ ;
 20 X16 es G, E, A o Ψ ;
 X17 es Q, E, K, L o Ψ ;
 X20 es R o Ψ ;
 X21 es D o L;
 X28 es E, A o Q;
 25 X29 es H, Y o Q; y
 al menos uno de X5 y X7 es T.
 X* puede ser un péptido de fórmula IV:
 H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD-X16-X17-AAR-X21-FAWLI-X28-X29-KITD (IV)
 30 en la que:
 X5 es T o S;
 X7 es T o S;
 X16 es G o Ψ ;
 X17 es E, K, L o Ψ ;
 X21 es D o L;
 X28 es E o A;
 X29 es H, Y o Q;
 y al menos uno de X5 y X7 es T.

En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I a IV, X16 es Ψ y X17 es E, K o L.

5 En otras realizaciones de fórmula I a IV, X16 es G y X17 es Ψ .

En cualquier caso, también se pueden incluir las siguientes combinaciones de residuos:

X21 es D y X28 es E;

X21 es D y X28 es A;

10 X21 es L y X28 es E;

X21 es L y X28 es A.

X* puede ser un péptido de fórmula V:

H[Aib]EG-X5-F-X7-SELATILD- Ψ -QAARDFIAWLI-X28-X29-KITD (V)

en la que:

15 X5 es T o S;

X7 es T o S;

X28 es Q, E, A, H, Y, L, K, R o S, por ejemplo, Q, E, A, H, Y o L;

X29 es H, Y o Q;

y al menos uno de X5 y X7 es T.

20 En algunas realizaciones de fórmula III, X28 es Q o E. En algunas realizaciones de fórmula III, X28 es Q. En otras realizaciones, X28 es A, H, Y, L, K, R o S, por ejemplo. A, H, Y o L.

En cualquiera de las fórmulas o realizaciones descritas anteriormente, el agonista dual contiene una de las siguientes combinaciones de residuos:

25 X5 es S y X7 es T;

X5 es T y X7 es S;

X5 es T y X7 es T.

Puede ser preferible que X5 sea S y X7 sea T, o X5 sea T y X7 sea T.

30 En cualquiera de las fórmulas o realizaciones descritas anteriormente, puede ser deseable que X29 sea H.

En algunas realizaciones, Ψ es un residuo de Lys cuya cadena lateral está conjugada con el sustituyente Z¹- o Z¹-Z²-.

En algunas realizaciones, Z¹, solo o en combinación con -Z²-, es dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo o eicosanoilo.

En algunas realizaciones, Z¹-, solo o en combinación con -Z²-, es:

13-carboxitridecanoilo, es decir, HOOC-(CH₂)₁₂-(CO)-;

15-carboxipentadecanoilo, es decir, HOOC-(CH₂)₁₄-(CO)-;

17-carboxiheptadecanoilo, es decir, HOOC-(CH₂)₁₆-(CO)-;

19-carboxinonadecanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-(\text{CO})-$; o
 21-carboxihenicosanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-(\text{CO})-$.

En algunas realizaciones, Z^2 está ausente.

5 En algunas realizaciones, Z^2 comprende Z^{S1} solo o en combinación con Z^{S2} y/o Z^{S3} .

En tales realizaciones:

- Z^{S1} - es isoGlu, β -Ala, isoLys o 4-aminobutanoilo;
- Z^{S2} -, cuando está presente, es $-(\text{Peg}3)_m$ - donde m es 1, 2 o 3; y
- Z^{S3} - es una secuencia peptídica de 1-6 unidades de aminoácidos seleccionadas independientemente del grupo que consiste en A, L, S, T, Y, Q, D, E, K, k, R, H, F y G, tales como la secuencia peptídica KEK.

Z^2 puede tener la fórmula $-Z^{S1}-Z^{S3}-Z^{S2}-$, donde Z^{S1} está unido a Z^1 y Z^{S2} está unido a la cadena lateral del componente de aminoácido de Ψ .

15 Por lo tanto, en algunas realizaciones, $-Z^2-$ es:

- isoGlu(Peg 3)₀₋₃;
- β -Ala (Peg 3)₀₋₃;
- isoLys(Peg3)₀₋₃; o
- 4-aminobutanoil(Peg3)₀₋₃.

20 En realizaciones adicionales, $-Z^2-$ es:

- isoGlu-KEK-(Peg3)₀₋₃.

Los ejemplos específicos del sustituyente Z^1-Z^2- se exponen a continuación.

En algunas realizaciones, Z^1-Z^2- es [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu. Por ejemplo, Ψ puede ser K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu). En algunas realizaciones, Z^1-Z^2

25 es:

- [17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-;
- [17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-;
- [19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-;
- [19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-;
- [19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-;
- [19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-;
- [19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-;
- [19-carboxi-nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3-;
- [Hexadecanoil]- β Ala-;
- [Hexadecanoil]-isoGlu-; u
- Octadecanoil-.

Por ejemplo, Ψ puede ser:

K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3);
 K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-Peg3);
 K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu);
 K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK);
 K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3);
 K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3);
 K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3);
 K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3);
 K([hexadecanoil]-βAla-;
 K([Hexadecanoil]-isoGlu); o
 K(Octadecanoil).

Cuando está presente, U representa una secuencia peptídica de 1-15
 residuos cada uno independientemente seleccionado de K (es decir, L-lisina), k (es
 decir, D-lisina), E (Glu), A (Ala), T (Thr), I (Ile), L (Leu) y Ψ. Por ejemplo, U puede
 tener 1-10 aminoácidos de longitud, 1-7 aminoácidos de longitud, 3-7 aminoácidos
 de longitud, 1-6 aminoácidos de longitud o de 3 a 6 aminoácidos de longitud.

Habitualmente, U incluye al menos un aminoácido cargado (K, k o E) y
 preferentemente dos o más aminoácidos cargados. En algunas realizaciones,
 incluye al menos 2 aminoácidos cargados positivamente (K o k), o al menos 1
 aminoácido cargado positivamente (K o k) y al menos un aminoácido cargado
 negativamente (E). En algunas realizaciones, todos los residuos de aminoácidos de
 U (excepto ψ, si están presentes) están cargados. Por ejemplo, U puede ser una
 cadena de aminoácidos cargados positiva y negativamente de manera alternativa.

En ciertas realizaciones, U comprende residuos seleccionados solo de K, k,
 E y Ψ.

En ciertas realizaciones, U comprende residuos seleccionados solo de K, k y
 Ψ.

Cuando U comprende solo residuos de lisina (ya sea K o k), todos los
 residuos pueden tener una configuración en L o todos pueden tener una
 configuración en D. Los ejemplos incluyen K₁₋₁₅, K₁₋₁₀ y K₁₋₇, por ejemplo, K₃, K₄, K₅,
 K₆ y K₇, especialmente K₅ y K₆. Otros ejemplos incluyen k₁₋₁₅, k₁₋₁₀ y k₁₋₇, por ejemplo,
 k₃, k₄, k₅, k₆ y k₇, especialmente k₅ y k₆.

Ejemplos adicionales de secuencias peptídicas U incluyen KEK, EKEKEK,
 EkEkEk, AKAAEK, AKEKEK y ATILEK.

En cualquier caso, uno de esos residuos puede ser cambiado por Ψ. Cuando
 la secuencia U contiene un residuo, puede ser deseable que el residuo C-terminal

de U sea Ψ . Por lo tanto, otros ejemplos de secuencias U incluyen $K_{1-14}-\Psi$, $K_{1-9}-\Psi$ y $K_{1-6}-\Psi$, por ejemplo, $K_2-\Psi$, $K_3-\Psi$, $K_4-\Psi$, $K_5-\Psi$ y $K_6-\Psi$, especialmente $K_4-\Psi$ y $K_5-\Psi$. Otros ejemplos adicionales incluyen $k_{1-14}-\Psi$, $k_{1-9}-\Psi$, y $k_{1-6}-\Psi$, por ejemplo, $k_2-\Psi$, k_3-
5 Ψ , $k_4-\Psi$, $k_5-\Psi$ y k_6 -especialmente $k_4-\Psi$ y $k_5-\Psi$. Otros ejemplos adicionales incluyen $KE\Psi$, $EKEKE\Psi$, $EkEkE\Psi$ $AKAAE\Psi$, $AKEKE\Psi$ y $ATILE\Psi$.

En algunas realizaciones, U está ausente.

En algunas realizaciones, R^1 es H_y y/o R^2 es OH .

10 El péptido X^* o el péptido X^*-U puede tener la secuencia:

H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ EAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ EAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ EAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ KAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ KAARDFIAWLIHKITD;
15 H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ KAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILDG Ψ AARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILDG Ψ AARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILDG Ψ AARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ LAARDFIAWLIHKITD;
20 H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ LAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ LAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ LAARDFIAWLIAHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ LAARDFIAWLIAHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ LAARDFIAWLIAHKITD;
25 H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ EAARLFIWLIHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ QAARDFIAWLIQHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIQHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIQHKITD;
H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ QAARDFIAWLIHKITD;
30 H[Aib]EGTFSSELATILD Ψ QAARDFIAWLIAHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIAHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIAHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGTFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIHHKITD;
H[Aib]EGSFTSELATILD Ψ QAARDFIAWLIYHKITD;

5 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLILHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLIKHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLIRHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLISHKITD
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLQQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLYQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLKQHKITD;
 10 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLIQQKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDΨQAARDFIAWLIQYKITD;
 H[Aib]EGTFSSELSTILEΨQASREFIAWLIAYKITE;
 H[Aib]EGTFSSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkΨ;
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkΨ;
 15 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAARDFIAWLIEHKITDkkkkkΨ;
 H[Aib]EGSFTSEΨATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILEGΨAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAAΨDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAAΨDFIAWLIEHKITD;
 20 H[Aib]EGTFTSEψATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDAψAARDFIAWLIEHKITD; o
 H[Aib]EGSFTSELATILDAKAAψDFIAWLIEHKITD.

El péptido X* o el péptido X*-U puede tener la secuencia:

25 H[Aib]EGTFSSELATILD[K*]EAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]EAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]EAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K*]KAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]KAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]KAARDFIAWLIEHKITD;
 30 H[Aib]EGTFSSELATILDG[K*]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDG[K*]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILDG[K*]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K*]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K*]LAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]LAARDFIAWLIAHKITD;

5 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]LAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]EAARLFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSSELATILD[K*]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFSSSELATILD[K*]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSSELATILD[K*]QAARDFIAWLIAHKITD;
 10 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIHHKITD;
 15 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIYHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLILHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIKHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIRHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLISHKITD;
 20 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLQQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLYQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLKQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIQQKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K*]QAARDFIAWLIQYKITD;
 25 H[Aib]EGTFSSSELSTILE[K*]QASREFIAWLIAYKITE;
 H[Aib]EGTFSSSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkk[k*];
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkk[k*];
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAARDFIAWLIEHKITDkkkkk[k*];
 H[Aib]EGSFTSE[K*]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 30 H[Aib]EGSFTSELATILEG[K*]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K*]DFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K*]DFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSE[K*]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDA[K*]AARDFIAWLIEHKITD; o
 H[Aib]EGSFTSELATILDAKAA[K*]DFIAWLIEHKITD;

en las que K* o k* indica un residuo de lisina L o D, respectivamente, en el que la cadena lateral está conjugada con el sustituyente Z¹⁻ o Z^{1Z2-}.

Por ejemplo, el péptido X* o el péptido X*-U pueden tener la secuencia:

H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD;
 5 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 10 isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD;
 15 H[Aib]EGTFSSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD;
 20 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 25 isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD;
 30 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]EAARLFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD;

H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 5 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD;
 10 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 15 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIHHKITD;
 20 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIYHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLILHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIKHKITD;
 25 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIRHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLISHKITD;
 30 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([Hexadecanoil]-
 β Ala)]QAARDFIAWLQQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]iso-Glu-
 Peg3)]QAARDFIAWLYQHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]QAARDFIAWLKQHKITD;

H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Lys-Peg3-Peg3-
 Peg3)]QAARDFIAWLIQQKITD;
 5 H[Aib]EGSFTSELATILD[K(Octadecanoil)]QAARDFIAWLIQYKITD;
 H[Aib]EGTFSSELSTILE[K(Hexadecanoil-isoGlu)]QASREFIAWLIAYKITE;
 H[Aib]EGTFSSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-
 Heptadecanoil]-isoGlu)];
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-
 10 Heptadecanoil]-isoGlu)];
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAARDFIAWLIIEHKITDkkkkkk([17-carboxi-
 Heptadecanoil]-isoGlu)];
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-
 isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 15 H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]KAARDFIAWLIIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]AARDFIAWLIIEHKITD;
 20 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]DFIAWLIIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
 Peg3)]DFIAWLIIEHKITD;
 25 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIIEHKITD;
 30 H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-
 KEK)]QAARDFIAWLIQHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD;

H[Aib]EGSFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 5 H[Aib]EGTFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-
 Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 10 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]QAARDFIAWLIAHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]KAARDFIAWLIEHKITD;
 15 H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-
 Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD;
 20 H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-
 Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]DFIAWLIEHKITD;
 25 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]DFIAWLIEHKITD;
 H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-
 Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD;
 30 H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-
 Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD; o
 H[Aib]EGSFTSELATILDAKAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
 Peg3)]DFIAWLIEHKITD.

El agonista dual puede ser:

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
 isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 1);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 2);

5 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 3);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 4);

10 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 5);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 6);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 7);

15 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 8);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 9);

20 Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 10);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 11);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 12);

25 Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 13);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 14);

30 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 15);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]EAARLFIWLIEHKITD-OH (Compuesto 16);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 17);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 18);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 19);

5 Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIIEHKITD-OH (Compuesto 20);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 21);

10 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 22);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 23);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIIEHKITD-OH (Compuesto 24);

15 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIIEHKITD-OH (Compuesto 25);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIHHKITD-OH (Compuesto 26);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIYHKITD-OH (Compuesto 27);

20 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIHKITD-OH (Compuesto 28);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIKHKITD-OH (Compuesto 29);

25 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIRHKITD-OH (Compuesto 30);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLISHKITD-OH (Compuesto 31).

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([Hexadecanoil]-βAla)]QAARDFIAWLQQHKITD-OH (Compuesto 32);

30 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]iso-Glu-Peg3)]QAARDFIAWLYQHKITD-OH (Compuesto 33);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLKQHKITD-OH (Compuesto 34);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Lys-Peg3-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLIQQKITD-OH (Compuesto 35);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K(Octadecanoil)]QAARDFIAWLIQYKITD-OH
(Compuesto 36);

5 Hy-H[Aib]EGTFSSELSTILE[K(Hexadecanoil-
isoGlu)]QASREFIAWLIAYKITE-OH (Compuesto 37);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-
Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH₂] (Compuesto 38);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-
Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH₂] (Compuesto 39);

10 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAARDFIAWLIEHKITDkkkkkk([17-carboxi-
Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH₂] (Compuesto 40);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-
isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 41);

15 Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 42);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
Peg3)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 43);

Hy-H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-Peg3-
Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 44);

20 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-
Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 45);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-
Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 46).

25 Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-
Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 47);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 48);

Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-
Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 49);

30 Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 50);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-
KEK)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 51);

Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-
Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH (Compuesto 52);

5 Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 53);
 Hy-H[Aib]EGTFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 54);
 Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 55);
 10 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 56);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 57);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH (Compuesto 58);
 15 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 59);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 60);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 61);
 20 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 62);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 63);
 25 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 64);
 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 65);
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 66);
 30 Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 67); o
 Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDAKAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH (Compuesto 68).

El agonista dual puede tener la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición que comprende un agonista dual de la invención, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables, junto con un portador, excipiente o vehículo. El portador puede ser un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La composición puede ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede formularse como un líquido adecuado para la administración mediante inyección o infusión. Puede formularse para lograr una liberación lenta del agonista dual.

10 La presente invención proporciona además un agonista dual de la invención para su uso en terapia. En otro aspecto adicional, se proporciona un agonista dual de la presente invención para su uso como un medicamento. También se proporciona un agonista dual de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento médico.

15 La invención también proporciona un agonista dual de la invención para su uso en un procedimiento para aumentar la masa intestinal, mejorar la función intestinal (especialmente la función de barrera intestinal), aumentar el flujo sanguíneo intestinal o reparar el daño o la disfunción intestinal, por ejemplo, daño al epitelio intestinal.

20 La invención también proporciona un agonista dual de la invención para su uso en un procedimiento de profilaxis o tratamiento de malabsorción, úlceras (por ejemplo, úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por fármacos y úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), síndrome del intestino, síndrome cul-de-sac, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome del intestino irritable (SII), reservoritis, esprue celíaco (por ejemplo, derivado de enteropatía inducida por el gluten o esprue celíaco), esprue tropical, esprue hipogammaglobulinémico, mucositis inducida por quimioterapia o terapia de radiación, diarrea inducida por quimioterapia o radioterapia, inflamación de bajo grado, endotoxemia metabólica, enterocolitis necrotizante, cirrosis biliar primaria, hepatitis, enfermedad del hígado graso (incluyendo atrofia intestinal asociada a la nutrición parental, PNALD (Enfermedad Hepática Asociada a la Nutrición Parenteral), NAFLD (Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico) y NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica)), o efectos adversos gastrointestinales de afecciones inflamatorias como pancreatitis o enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

30 La invención también proporciona un agonista dual de la invención para su uso en un procedimiento para reducir o inhibir el aumento de peso, reducir el vaciado gástrico o el tránsito intestinal, reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito o promover la pérdida de peso.

La invención también proporciona un agonista dual de la invención para su uso en un procedimiento de profilaxis o tratamiento de obesidad, obesidad mórbida, enfermedad de la vesícula biliar ligada a la obesidad, apnea del sueño inducida por la obesidad, control inadecuado de la glucosa, tolerancia a la glucosa, dislipemia (por ejemplo, niveles elevados de LDL o reducción de la relación HDL/LDL), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2, diabetes gestacional), prediabetes, síndrome metabólico o hipertensión.

La invención también proporciona un procedimiento para aumentar la masa intestinal, mejorar la función intestinal (especialmente la función de barrera intestinal), aumentar el flujo sanguíneo intestinal o reparar el daño o disfunción intestinal en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto un agonista dual de la invención.

La invención también proporciona un procedimiento de profilaxis o tratamiento de la malabsorción, úlceras (por ejemplo, úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por fármacos y úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), síndrome de intestino corto, síndrome cul-de-sac, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome del intestino irritable (IBS), reservoritis, esprue celíaco (por ejemplo, derivado de enteropatía inducida por gluten o enfermedad celíaca), esprue tropical, esprue hipogammaglobulinémico, mucositis inducida por quimioterapia o terapia de radiación, diarrea inducida por quimioterapia o radioterapia, inflamación de bajo grado, endotoxemia metabólica, enterocolitis necrotizante, cirrosis biliar primaria, hepatitis, enfermedad del hígado graso (incluyendo atrofia intestinal asociada a la nutrición parental, PNALD (Enfermedad Hepática Asociada a la Nutrición Parenteral), NAFLD (Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico) y NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica) o efectos secundarios gastrointestinales de afecciones inflamatorias como pancreatitis o enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) en un sujeto que lo necesite, el procedimiento comprende administrar un agonista dual de la invención al sujeto.

La invención también proporciona un procedimiento para reducir o inhibir el aumento de peso, reducir el vaciado gástrico o el tránsito intestinal, reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito o promover la pérdida de peso en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto un agonista dual de la invención.

La invención también proporciona un procedimiento de profilaxis o tratamiento de obesidad, obesidad mórbida, enfermedad de la vesícula biliar ligada

5 a la obesidad, apnea del sueño inducida por la obesidad, control inadecuado de la glucosa, tolerancia a la glucosa, dislipemia (por ejemplo, niveles elevados de LDL o reducción de la relación HDL/LDL), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2, diabetes gestacional), prediabetes, síndrome metabólico o hipertensión en un sujeto que lo necesite, el procedimiento comprende administrar un agonista dual de la invención al sujeto.

10 La invención también proporciona el uso de un agonista dual de la invención en la preparación de un medicamento para aumentar la masa intestinal, mejorar la función intestinal (especialmente la función de barrera intestinal), aumentar el flujo sanguíneo intestinal o reparar el daño o la disfunción intestinal, por ejemplo, daño al epitelio intestinal.

15 La invención también proporciona el uso de un agonista dual de la invención en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la malabsorción, úlceras (por ejemplo, úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por medicamentos y úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), síndrome del intestino corto, síndrome cul-de-sac, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome del intestino irritable (IBS), reservoritis, esprue celíaco (por ejemplo, derivado de enteropatía inducida por gluten o enfermedad celíaca), esprue tropical, esprue hipogammaglobulinémico, mucositis inducida por quimioterapia o terapia de radiación, diarrea inducida por quimioterapia o radioterapia, inflamación de bajo grado, endotoxemia metabólica, enterocolitis necrotizante, cirrosis biliar primaria, hepatitis, enfermedad del hígado graso (incluyendo atrofia intestinal asociada a la nutrición parental, PNALD (Enfermedad Hepática Asociada a la Nutrición Parenteral), NAFLD (Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico) y NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica)), o efectos secundarios gastrointestinales de afecciones inflamatorias como pancreatitis o enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

30 La invención también proporciona el uso de un agonista dual de la invención en la preparación de un medicamento para reducir o inhibir el aumento de peso, reducir el vaciado gástrico o el tránsito intestinal, reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito o promover la pérdida de peso.

La invención también proporciona el uso de un agonista dual de la invención en la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de obesidad, obesidad mórbida, enfermedad de la vesícula biliar ligada a la obesidad, apnea del sueño inducida por obesidad, control inadecuado de la glucosa, tolerancia a la

glucosa, dislipemia por ejemplo, niveles elevados de LDL o reducción de la relación HDL/LDL), diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2, diabetes gestacional), prediabetes, síndrome metabólico o hipertensión.

5 Un aspecto adicional proporciona un kit terapéutico que comprende un agonista dual, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención.

10 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

A menos que se defina lo contrario en la presente memoria descriptiva, los términos científicos y técnicos utilizados en esta solicitud tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la técnica. En general, la nomenclatura utilizada en relación con, y las técnicas de química, biología molecular, biología

15 celular y del cáncer, inmunología, microbiología, farmacología y química de proteínas y ácidos nucleicos, descritas en la presente memoria descriptiva, son aquellas bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica.

Todas las patentes, solicitudes de patente publicadas y publicaciones que no pertenecen al ámbito de las patentes a las que se hace referencia en esta solicitud se incorporan específicamente por referencia en la presente. En caso de conflicto,

20 prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo sus definiciones específicas.

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

25

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se proporcionan para términos específicos que se utilizan en la presente descripción escrita.

30

A lo largo de esta memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprende" y sus variantes gramaticales como "que comprende" o "comprendiendo", implican la inclusión de un entero o componente establecido, o grupo de enteros o componentes, pero no la exclusión de ningún otro entero o componente, o grupo de enteros o componentes.

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

El término "incluyendo" se usa para significar "incluyendo, pero no limitado

a". "Incluyendo" e "incluyendo, pero no limitado a" pueden usarse indistintamente.

Los términos "paciente", "sujeto" e "individuo" se pueden usar indistintamente y se refieren a un animal o un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos
5 tales como humanos, primates, animales de ganado (por ejemplo, bovinos y porcinos), animales de compañía (por ejemplo, caninos y felinos) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

El término "solvato" en el contexto de la presente invención se refiere a un complejo de estequiometría definida formada entre un soluto (*in casu*, un péptido o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención) y un solvente. El solvente a este respecto puede ser, por ejemplo, agua, etanol u otra especie orgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente de pequeño peso molecular, como, por ejemplo, ácido acético o ácido láctico. Cuando el solvente en cuestión es
15 agua, tal solvato normalmente se denomina hidrato.

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

A lo largo de la presente descripción y las reivindicaciones, se utilizan los códigos convencionales de tres letras y de una letra para los aminoácidos naturales,
20 es decir:

A (Ala), G (Gly), L (Leu), I (Ile), V (Val), F (Phe), W (Trp), S (Ser), T (Thr), Y (Tyr), N (Asn), Q (Gln), D (Asp), E (Glu), K (Lys), R (Arg), H (His), M (Met), C (Cys) y P (Pro);

así como códigos de tres letras generalmente aceptados para otros α -aminoácidos, como sarcosina (Sar), norleucina (Nle), ácido α -aminoisobutírico (Aib),
25 ácido 2,3-diaminopropanoico (Dap), 2,4- ácido diaminobutanoico (Dab) y ácido 2,5-diaminopentanoico (ornitina; Orn). Tales otros α -aminoácidos pueden mostrarse entre corchetes "[]" (por ejemplo, "[Aib]") cuando se usan en una fórmula o secuencia general en la presente memoria, especialmente cuando el resto de la
30 fórmula o secuencia se muestra usando el código de una sola letra. A menos que se especifique lo contrario, los residuos de aminoácidos en los péptidos de la invención son de la configuración L. Sin embargo, pueden incorporarse aminoácidos de configuración D. En el presente contexto, un código de aminoácido escrito con una letra pequeña representa la configuración D de dicho aminoácido, por ejemplo, "K" representa la configuración D de la lisina (K).

Entre las secuencias descritas en la presente memoria descriptiva se encuentran las secuencias que incorporan un resto "Hy-" en el extremo amino (extremo N) de la secuencia, y ya sea un resto "-OH" o un resto "-NH₂" en el extremo

carboxi (extremo C) de la secuencia. En tales casos, y a menos que se indique lo contrario, un resto "Hy-" en el extremo N de la secuencia en cuestión indica un átomo de hidrógeno [es decir, R^1 = hidrógeno = Hy en las fórmulas generales; correspondiente a la presencia de un grupo amino primario o secundario libre en el extremo N], mientras que un "-OH" o un resto "-NH₂" en el extremo C de la secuencia indica un grupo hidroxilo [por ejemplo, R^2 = OH en fórmulas generales; correspondiente a la presencia de un grupo carboxi (COOH) en el extremo C] o un grupo amino [por ejemplo, R^2 = [NH₂] en las fórmulas generales; correspondiente a la presencia de un grupo amido (CONH₂) en el extremo C], respectivamente. En cada secuencia de la invención, un resto "-OH" C-terminal puede sustituirse por un resto "-NH₂" C-terminal, y viceversa.

"Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" con respecto a las secuencias del polipéptido GLP-2 se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticos a los residuos de aminoácidos en la secuencia de GLP-2 de tipo salvaje (humano), después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia, y no considerar las sustituciones conservativas como parte de la identidad de secuencia. El experto en la técnica puede llevar a cabo la alineación de secuencias utilizando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, utilizando un software disponible públicamente como el software BLAST, BLAST2 o Align. Para ejemplos, véase Altschul et al., Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996) o Pearson et al., Genomics 46: 24-36, 1997.

El porcentaje de identidades de secuencia utilizadas en la presente memoria descriptiva en el contexto de la presente invención se puede determinar utilizando estos programas con sus configuraciones predeterminadas. De manera más general, el experto puede determinar fácilmente los parámetros apropiados para determinar la alineación, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la alineación máxima en toda la longitud de las secuencias que se comparan.

Compuestos agonistas duales

De acuerdo con la presente invención, el agonista dual tiene al menos un GLP-1 y al menos una actividad biológica de GLP-2. Las actividades fisiológicas de GLP-1 a modo de ejemplo incluyen reducir la tasa de tránsito intestinal, reducir la tasa de vaciado gástrico, reducir el apetito, la ingesta de alimentos o el peso corporal, y mejorar el control de la glucosa y la tolerancia a la glucosa. Las actividades fisiológicas de GLP-2 a modo de ejemplo incluyen provocar un aumento

de la masa intestinal (por ejemplo, del intestino delgado o colon), la reparación intestinal y mejorar la función de barrera intestinal (es decir, reducir la permeabilidad del intestino). Estos parámetros pueden evaluarse en ensayos *in vivo* en los que la masa y la permeabilidad del intestino, o una porción de los mismos, se determina después de que un animal de prueba haya sido tratado con un agonista dual.

Los agonistas duales tienen actividad agonista en los receptores GLP-1 y GLP-2, por ejemplo, Los receptores humanos GLP-1 y GLP-2. Los valores de EC_{50} para la actividad agonista del receptor *in vitro* se pueden usar como una medida numérica de la potencia agonista en un receptor dado. Un valor de EC_{50} es una medida de la concentración (por ejemplo, mol/L) de un compuesto requerido para lograr la mitad de la actividad máxima de ese compuesto en un ensayo particular. Se puede considerar que un compuesto que tiene una EC_{50} numérica en un receptor particular que es inferior a la EC_{50} de un compuesto de referencia en el mismo ensayo tiene una mayor potencia en ese receptor que el compuesto de referencia.

Actividad GLP-1

En algunas realizaciones, el agonista dual tiene una EC_{50} en el receptor de GLP-1 (por ejemplo, el receptor de GLP-1 humano) que es inferior a 2,0 nM, inferior a 1,5 nM, inferior a 1,0 nM, inferior a 0,9 nM, inferior a 0,8 nM, inferior a 0,7 nM, inferior a 0,6 nM, inferior a 0,5 nM, inferior a 0,4 nM, inferior a 0,3 nM, inferior a 0,2 nM, inferior a 0,1 nM, inferior a 0,09 nM, inferior a 0,08 nM, inferior a 0,07 nM, inferior a 0,06 nM, inferior a 0,05 nM, inferior a 0,04 nM, por ejemplo, cuando se evalúa utilizando el ensayo de potencia del receptor GLP-1 descrito en los Ejemplos a continuación.

En algunas realizaciones, el agonista dual tiene una EC_{50} en el receptor GLP-1 que está entre 0,005 nM y 2,5 nM, entre 0,01 nM y 2,5 nM, entre 0,025 nM y 2,5 nM, entre 0,005 nM y 2,0 nM, entre 0,01 nM y 2,0 nM, entre 0,025 nM y 2,0 nM, entre 0,005 nM y 1,5 nM, entre 0,01 nM y 1,5 nM, entre 0,025 nM y 1,5 nM, entre 0,005 nM y 1,0 nM, entre 0,01 nM y 1,0 nM, entre 0,025 nM y 1,0 nM, entre 0,005 nM y 0,5 nM, entre 0,01 nM y 0,5 nM, entre 0,025 nM y 0,5 nM, entre 0,005 nM y 0,25 nM, entre 0,01 nM y 0,25 nM, entre 0,025 nM y 0,25 nM, por ejemplo cuando se evalúa utilizando el ensayo de potencia del receptor GLP-1 descrito en los Ejemplos a continuación.

Una medida alternativa de la actividad agonista de GLP-1 puede derivarse comparando la potencia de un agonista dual con la potencia de un agonista de GLP-1 conocido (o de referencia) cuando ambos se miden en el mismo ensayo. Por lo

tanto, la potencia relativa en el receptor de GLP-1 se puede definir como:

$$[EC_{50}(\text{agonista de referencia})]/[EC_{50}(\text{agonista dual})].$$

5 Por lo tanto, un valor de 1 indica que el agonista dual y el agonista de referencia tienen igual potencia, un valor > 1 indica que el agonista dual tiene una mayor potencia (es decir, una EC_{50} más baja) que el agonista de referencia, y un valor < 1 indica que el agonista dual tiene una potencia más baja (es decir, una EC_{50} más alta) que el agonista de referencia.

10 El agonista de referencia de GLP-1 puede ser, por ejemplo, GLP-1 humano (7-37), liraglutida (NN2211; Victoza) o Exendina-4, pero es preferentemente liraglutida.

Habitualmente, la potencia relativa estará entre 0,001 y 100, por ejemplo:
entre 0,001 y 10, entre 0,001 y 5, entre 0,001 y 1, entre 0,001 y 0,5, entre 0,001 y 0,1, entre 0,001 y 0,05, o entre 0,001 y 0,01;
15 entre 0,01 y 10, entre 0,01 y 5, entre 0,01 y 1, entre 0,01 y 0,5, entre 0,01 y 0,1, o entre 0,01 y 0,05;
entre 0,05 y 10, entre 0,05 y 5, entre 0,05 y 1, entre 0,05 y 0,5, o entre 0,05 y 0,1;
entre 0,1 y 10, entre 0,1 y 5, entre 0,1 y 1, o entre 0,1 y 0,5;
20 entre 0,5 y 10, entre 0,5 y 5, o entre 0,5 y 1;
entre 1 y 10, o entre 1 y 5;
o entre 5 y 10.

Los agonistas duales descritos en los siguientes ejemplos tienen una potencia de GLP-1 ligeramente más baja que la liraglutida y, por lo tanto, pueden tener, por ejemplo, una potencia relativa entre 0,01 y 1, entre 0,01 y 0,5 o entre 0,01 y 0,1.
25

Por el contrario, los agonistas duales de la invención tienen mayor potencia en el receptor de GLP-1 (por ejemplo, el receptor de GLP-1 humano) que el GLP-2 humano de tipo salvaje (hGLP-2 (1-33)) o [Gly2]-hGLP-2 (1-33) (es decir, GLP-2 humano que tiene glicina en la posición 2, también conocida como teduglutida). Por lo tanto, la potencia relativa de los agonistas duales en el receptor de GLP-1 en comparación con hGLP-2 (1-33) o teduglutida es mayor que 1, habitualmente mayor que 5 o mayor que 10, y puede ser de hasta 100, hasta 500, o incluso más alto.
30

Actividad GLP-2

En algunas realizaciones, el agonista dual tiene una EC_{50} en el receptor de GLP-2 (por ejemplo, el receptor de GLP-2 humano) que es inferior a 2,0 nM, inferior

5 a 1,5 nM, inferior a 1,0 nM, inferior a 0,9 nM, inferior a 0,8 nM, inferior a 0,7 nM, inferior a 0,6 nM, inferior a 0,5 nM, inferior a 0,4 nM, inferior a 0,3 nM, inferior a 0,2 nM, inferior a 0,1 nM, inferior a 0,09 nM, inferior a 0,08 nM, inferior a 0,07 nM, inferior a 0,06 nM, inferior a 0,05 nM, inferior a 0,04 nM, inferior a 0,03 nM, inferior a 0,02 nM, o inferior a 0,01 nM, por ejemplo cuando se evalúa utilizando el ensayo de potencia del receptor GLP-1 descrito en los Ejemplos a continuación.

10 En algunas realizaciones, el agonista dual tiene un EC₅₀ en el receptor GLP-2 que está entre 0,005 nM y 2,0 nM, entre 0,01 nM y 2,0 nM, entre 0,025 nM y 2,0 nM, entre 0,005 nM y 1,5 nM, entre 0,01 nM y 1,5 nM, entre 0,025 nM y 1,5 nM, entre 0,005 nM y 1,0 nM, entre 0,01 nM y 1,0 nM, entre 0,025 nM y 1,0 nM, entre 0,005 nM y 0,5 nM, entre 0,01 nM y 0,5 nM, entre 0,025 nM y 0,5 nM, entre 0,005 nM y 0,25 nM, entre 0,01 nM y 0,25 nM, entre 0,025 nM y 0,25 nM, por ejemplo cuando se evalúa utilizando el ensayo de potencia del receptor GLP-2 descrito en los Ejemplos a continuación.

Una medida alternativa de la actividad agonista de GLP-2 puede derivarse comparando la potencia de un agonista dual con la potencia de un agonista de GLP-2 conocido (o de referencia) cuando ambos se miden en el mismo ensayo. Por lo tanto, la potencia relativa en el receptor de GLP-2 se puede definir como:

20
$$[\text{EC}_{50} (\text{agonista de referencia})]/[\text{EC}_{50} (\text{agonista dual})].$$

Por lo tanto, un valor de 1 indica que el agonista dual y el agonista de referencia tienen igual potencia, un valor > 1 indica que el agonista dual tiene una mayor potencia (es decir, una EC₅₀ más baja) que el agonista de referencia, y un valor < 1 indica que el dual el agonista tiene una potencia más baja (es decir, una EC₅₀ más alta) que el agonista de referencia.

El agonista de GLP-2 de referencia puede ser, por ejemplo, GLP-2 humano (1-33) o teduglutida ([Gly2] -hGLP-2 (1-33)), pero es preferentemente teduglutida. Habitualmente, la potencia relativa estará entre 0,001 y 100, por ejemplo:

30 entre 0,001 y 10, entre 0,001 y 5, entre 0,001 y 1, entre 0,001 y 0,5, entre 0,001 y 0,1, entre 0,001 y 0,05, o entre 0,001 y 0,01;

entre 0,01 y 10, entre 0,01 y 5, entre 0,01 y 1, entre 0,01 y 0,5, entre 0,01 y 0,1, o entre 0,01 y 0,05;

entre 0,05 y 10, entre 0,05 y 5, entre 0,05 y 1, entre 0,05 y 0,5, o entre 0,05 y 0,1;

entre 0,1 y 10, entre 0,1 y 5, entre 0,1 y 1, o entre 0,1 y 0,5;

entre 0,5 y 10, entre 0,5 y 5, o entre 0,5 y 1;

entre 1 y 10, o entre 1 y 5;

o entre 5 y 10.

Los agonistas duales descritos en los siguientes ejemplos tienen una potencia de GLP-2 ligeramente más baja que la teduglutida y, por lo tanto, pueden tener una potencia relativa entre 0,01 y 1, entre 0,01 y 0,5, o entre 0,01 y 0,1.

Por el contrario, los agonistas duales de la invención tienen una mayor potencia en el receptor de GLP-2 (por ejemplo, el receptor de GLP-2 humano) que el GLP-1 humano (7-37), la liraglutida (NN2211; Victoza) o la Exendina-4. Por lo tanto, la potencia relativa de los agonistas duales en el receptor GLP-2 en comparación con GLP-1 humano (7-37), liraglutida (NN2211; Victoza), o Exendina-4 es mayor que 1, habitualmente mayor que 5 o mayor que 10, y puede ser de hasta 100, hasta 500, o incluso más (si el agonista de GLP-1 de referencia ejerce una actividad detectable en el receptor de GLP-2).

Se entenderá que las potencias absolutas de los agonistas duales en cada receptor son mucho menos importantes que el equilibrio entre las actividades agonistas de GLP-1 y GLP-2. Por lo tanto, es perfectamente aceptable que la potencia absoluta de GLP-1 o GLP-2 sea menor que la de los agonistas conocidos en esos receptores, siempre que el compuesto agonista dual ejerza niveles de potencia relativos aceptables en ambos receptores. Cualquier deficiencia aparente en la potencia absoluta se puede compensar con un aumento de la dosis si es necesario.

Sustituyentes

El agonista dual de la presente invención contiene un residuo Ψ que comprende un residuo de Lys, Arg, Orn, Dap o Dab en el que la cadena lateral está conjugada con un sustituyente Z^1 - o Z^1 - Z^2 - en donde Z^1 representa un resto CH_3 - $(\text{CH}_2)_{10-22}$ -(CO)- o HOOC -(CH_2) $_{10-22}$ -(CO)- y Z^2 cuando está presente representa un espaciador.

El espaciador Z^2 se selecciona entre $-Z^{S1}$ -, $-Z^{S1}$ - Z^{S2} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S1} -, $-Z^{S2}$ -, $-Z^{S3}$ -, $-Z^{S1}$ - Z^{S3} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S3} -, $-Z^{S3}$ - Z^{S1} -, $-Z^{S3}$ - Z^{S2} -, $-Z^{S1}$ - Z^{S2} - Z^{S3} -, $-Z^{S1}$ - Z^{S3} - Z^{S2} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S1} - Z^{S3} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S3} - Z^{S1} -, $-Z^{S3}$ - Z^{S1} - Z^{S2} -, $-Z^{S3}$ - Z^{S2} - Z^{S1} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S3} - Z^{S2} - en las que:

Z^{S1} es isoGlu, β -Ala, isoLys o 4-aminobutanoilo;

Z^{S2} es $-(\text{Peg3})_m$ - donde m es 1, 2 o 3; y

Z^{S3} - es una secuencia peptídica de 1-6 unidades de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en A, L, S, T, Y, Q, D, E, K, k, R, H, F y G.

En algunas realizaciones, Z^2 es un espaciador de la fórmula $-Z^{S1}$ -, $-Z^{S1}$ - Z^{S2} -, $-Z^{S2}$ - Z^{S1} , o Z^{S2} , en las que $-Z^{S1}$ - es isoGlu, β -Ala, isoLys o 4-aminobutanoilo; y $-Z^{S2}$ - es $-(\text{Peg3})_m$ - donde m es 1, 2 o 3.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que la cadena de hidrocarburos de Z^1 se une a la albúmina en el torrente sanguíneo, protegiendo así a los agonistas duales de la presente invención de la degradación enzimática, lo que puede mejorar la vida media de los agonistas duales.

El sustituyente también puede modular la potencia de los agonistas duales, con respecto al receptor de GLP-2 y/o el receptor de GLP-1.

El sustituyente Z^1 o Z^1 - Z^2 se conjuga con el grupo funcional en el extremo distal de la cadena lateral del carbono alfa del resto de aminoácido relevante. La capacidad normal del aminoácido (Lys, Arg, Orn, Dab, Dap) de la cadena lateral en cuestión para participar en interacciones mediadas por ese grupo funcional (por ejemplo, interacciones intramoleculares e intermoleculares) puede, por lo tanto, reducirse o eliminarse completamente mediante la presencia del sustituyente. Por lo tanto, las propiedades generales del agonista dual pueden ser relativamente insensibles a los cambios en el aminoácido real conjugado con el sustituyente. En consecuencia, se cree que cualquiera de los residuos Lys, Arg, Orn, Dab o Dap puede estar presente en cualquier posición donde se permita Ψ . Sin embargo, en ciertas realizaciones, puede ser ventajoso que el aminoácido con el que está conjugado el sustituyente sea Lys o Orn.

El resto Z^1 puede unirse covalentemente al grupo funcional en la cadena lateral del aminoácido, o alternativamente puede conjugarse con el grupo funcional de la cadena lateral del aminoácido a través de un espaciador Z^2 .

El término "conjugado" se usa en la presente memoria para describir la unión covalente de un resto químico identificable a otro, y la relación estructural entre dichos restos. No debe considerarse que implique ningún procedimiento particular de síntesis.

Los enlaces entre Z^1 , Z^{S1} , Z^{S2} , Z^{S3} y la cadena lateral de aminoácido a la que se une el sustituyente (referido colectivamente en la presente memoria como Ψ) son peptídicos. En otras palabras, las unidades pueden unirse por reacciones de condensación de amida.

Z^1 comprende una cadena de hidrocarburos que tiene de 10 a 24 átomos de carbono (C), tal como de 10 a 22 átomos de C, por ejemplo, de 10 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, tiene al menos 10 o al menos 11 átomos de C, y preferentemente tiene 20 átomos de C o menos, por ejemplo, 18 átomos de C o menos. Por ejemplo, la cadena de hidrocarburos puede contener 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Por ejemplo, puede contener 18 o 20 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, Z^1 es un grupo seleccionado de dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo y eicosanoilo, preferentemente hexadecanoilo, octadecanoilo o eicosanoilo, más preferentemente octadecanoilo o eicosanoilo.

Los grupos Z^1 alternativos se derivan de ácidos α,ω -dicarboxílicos saturados de cadena larga de fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{12-22}-\text{COOH}$, preferentemente de ácidos α,ω -dicarboxílicos saturados de cadena larga que tienen un número par de átomos de carbono en la cadena alifática. Por ejemplo, Z^1 puede ser:

- 13-carboxitridecanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{12}-(\text{CO})-$;
- 15-carboxipentadecanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-(\text{CO})-$;
- 17-carboxiheptadecanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-(\text{CO})-$;
- 19-carboxinonadecanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-(\text{CO})-$; o
- 21-carboxihenicosanoilo, es decir, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-(\text{CO})-$.

Como se mencionó anteriormente, Z^1 puede conjugarse con la cadena lateral del aminoácido mediante un espaciador Z^2 . Cuando está presente, el espaciador está unido a Z^1 y a la cadena lateral del aminoácido.

El espaciador Z^2 tiene el $-\text{Z}^{\text{S}1}-$, $-\text{Z}^{\text{S}1}-\text{Z}^{\text{S}2}-$, $-\text{Z}^{\text{S}2}-\text{Z}^{\text{S}1}-$, $-\text{Z}^{\text{S}2}-$, $-\text{Z}^{\text{S}3}-$, $-\text{Z}^{\text{S}1}\text{Z}^{\text{S}3}-$, $-\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}3}-$, $-\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}1}-$, $-\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}2}-$, $-\text{Z}^{\text{S}1}\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}3}-$, $-\text{Z}^{\text{S}1}\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}2}-$, $-\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}1}\text{Z}^{\text{S}3}-$, $-\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}1}-$, $-\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}1}\text{Z}^{\text{S}2}-$, $-\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}1}-$, $\text{Z}^{\text{S}2}\text{Z}^{\text{S}3}\text{Z}^{\text{S}2}-$; donde

- $-\text{Z}^{\text{S}1}-$ es isoGlu, β -Ala, isoLys o 4-aminobutanoilo;
- $-\text{Z}^{\text{S}2}-$ es $-(\text{Peg}3)_m-$ donde m es 1, 2 o 3; y
- $-\text{Z}^{\text{S}3}-$ es una secuencia peptídica de 1-6 unidades de aminoácidos seleccionadas independientemente del grupo que consiste en A (Ala), L (Leu), S (Ser), T (Thr), Y (Tyr), Q (Gln), D (Asp), E (Glu), K (L-Lys), k (D-Lys), R (Arg), H (His), F (Phe) y G (Gly).

Los términos "isoGlu" e "isoLys" indican residuos de aminoácidos que participan en enlaces a través de sus grupos funcionales carboxilo o amina de cadena lateral. Por lo tanto, isoGlu participa en enlaces a través de su grupo alfa amino y carboxilo de cadena lateral, mientras que isoLys participa a través de sus grupos carboxilo y amino de cadena lateral. En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos " γ -Glu" e "isoGlu" se usan de manera indistinta.

El término Peg3 se usa para referirse a un grupo 8-amino-3,6-dioxaoctanoilo.

$\text{Z}^{\text{S}3}$ puede, por ejemplo, tener una longitud de 3 a 6 aminoácidos, es decir, de 3, 4, 5 o 6 aminoácidos.

En algunas realizaciones, los aminoácidos de $\text{Z}^{\text{S}3}$ se seleccionan independientemente de K, k, E, A, T, I y L, por ejemplo. de K, k, E y A, por ejemplo,

de K, k y E.

Habitualmente, Z^{S3} incluye al menos un aminoácido cargado (K, k, R o E, por ejemplo, K, k o E) y preferentemente dos o más aminoácidos cargados. En algunas realizaciones, incluye al menos 2 aminoácidos cargados positivamente (K, k o R, especialmente K o k), o al menos 1 aminoácido cargado positivamente (K, k o R, especialmente K o k) y al menos uno aminoácido cargado negativamente (E). En algunas realizaciones, todos los residuos de aminoácidos de Z^{S3} están cargados. Por ejemplo, Z^{S3} puede ser una cadena de aminoácidos cargados positiva y negativamente de manera alternativa.

Ejemplos de restos Z^{S3} incluyen KEK, EKEKEK, kkkkkk, EkEkEk, AKAAEK, AKEKEK y ATILEK.

Sin pretender estar ligado a ninguna teoría, se cree que la incorporación de Z^{S3} en el enlazador entre la cadena de ácido graso y la estructura fundamental del péptido puede aumentar la vida media del agonista dual al aumentar su afinidad por la albúmina sérica.

En algunas realizaciones, $-Z^2-$ es $-Z^{S1}-$ o $-Z^{S1}-Z^{S2}-$; en otras palabras, $-Z^2-$ se selecciona de:

isoGlu(Peg3)₀₋₃;
 β -Ala(Peg3)₀₋₃;
isoLys(Peg3)₀₋₃; y
4-aminobutanoil(Peg3)₀₋₃.

De este modo, ciertos ejemplos de sustituyentes Z^1 incluyen

[Dodecanoilo], [Tetradecanoilo], [Hexadecanoilo], [Octadecanoilo], [Eicosanoilo], [13-Carboxi-tridecanoil], [15-Carboxi-pentadecanoil], [17-Carboxi-heptadecanoil], [19-Carboxi-nonadecanoilo], [21-carboxi-heneicosanoil].

En términos más generales, $-Z^2-$ puede ser $-Z^{S1}-$, $-Z^{S1}-Z^{S2}-$, $-Z^{S3}-Z^{S1}-$, $-Z^{S1}-Z^{S3}-$, $-Z^{S1}-Z^{S3}-Z^{S2}-$, $-Z^{S3}-Z^{S2}-Z^{S1}-$ o $Z^{S3}-$. Por lo tanto, $-Z^2-$ puede seleccionarse del grupo que consiste en:

isoGlu(Peg3)₀₋₃;
 β -Ala(Peg3)₀₋₃;
isoLys(Peg3)₀₋₃;
4-aminobutanoilo(Peg3)₀₋₃;
isoGlu (KEK)(Peg3)₀₋₃;
 β -Ala (KEK)(Peg3)₀₋₃;
isoLys (KEK)(Peg3)₀₋₃;

4-aminobutanoilo (KEK)(Peg3)₀₋₃;
 KEK (isoGlu);
 KEK (β-Ala);
 KEK (isoLys);
 KEK (4-aminobutanoil);
 isoGlu (KEK);
 β-ala (KEK);
 isoLys (KEK);
 4-aminobutanoilo (KEK);
 KEK (isoGlu)(Peg3)₀₋₃;
 KEK (β-Ala)(Peg3)₀₋₃;
 KEK (isoLys)(Peg3)₀₋₃; y
 KEK (4-aminobutanoil)(Peg3)₀₋₃;
 Ciertos ejemplos de sustituyentes Z¹-Z² incluyen:
 [Dodecanoil]-isoGlu, [Tetradecanoil]-isoGlu, [Hexadecanoil]-isoGlu,
 [Octadecanoil]-isoGlu, [Eicosanoil]-isoGlu,
 [Hexadecanoil]-βAla, [Octadecanoil]-βAla, [Eicosanoil]-βAla, [Tetradecanoil]-
 βAla, [Dodecanoil]-βAla,
 [Dodecanoil]-isoGlu-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-Peg3, [Hexadecanoil]-
 isoGlu-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-Peg3, [Eicosanoil]-isoGlu-Peg3,
 [Dodecanoil]- βAla-Peg3, [Tetradecanoil]- βAla-Peg3, [Hexadecanoil]- βAla-
 Peg3, [Octadecanoil]- βAla-Peg3, [Eicosanoil]- βAla-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-
 isoGlu-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]- βAla-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]- βAla-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]- βAla-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]- βAla-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-
 βAla-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Eicosanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]- βAla-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]- βAla-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Hexadecanoil]- βAla-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]- βAla-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Eicosanoil]- βAla-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys, [Tetradecanoil]-isoLys, [Hexadecanoil]-isoLys,
 [Octadecanoil]-isoLys, [Eicosanoil]-isoLys,

[Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil], [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil],
 [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil], [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil], [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil],
 5 [Dodecanoil]-isoLys-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3,
 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 10 [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 15 [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 20 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 25 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala, [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala,
 30 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-Peg3,

[13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoGlu-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 5 Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-
 Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 10 Pentadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-
 Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-
 heneicosanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [19-
 15 carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-
 Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys, [17-
 carboxi-Heptadecanoil]-isoLys, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys, [21-carboxi-
 heneicosanoil]-isoLys,
 20 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil], [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-
 aminobutanoil], [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil], [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil], [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil],
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys-
 Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-
 25 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 [4-aminobutanoil]-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-
 Peg3,
 30 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoLys-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-
 aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-

Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,

5 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3 y [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3.

Ejemplos adicionales de sustituyentes Z¹-Z²- incluyen:

10 [Dodecanoil]-isoLys, [Tetradecanoil]-isoLys, [Hexadecanoil]-isoLys, [Octadecanoil]-isoLys, [Eicosanoil]-isoLys,

[Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil], [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil], [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil], [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil], [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil],

15 [Hexadecanoil]-KEK, [Octadecanoil]- KEK, [Eicosanoil]- KEK, [Tetradecanoil]- KEK, [Dodecanoil]- KEK,

[Dodecanoil]-Peg3, [Tetradecanoil]-Peg3, [Hexadecanoil]-Peg3, [Octadecanoil]-Peg3, [Eicosanoil]-Peg3,

[Dodecanoil]-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-Peg3-Peg3,

20 Peg3, [Dodecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,

25 [Dodecanoil]-isoLys-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3,

[Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Tetradecanoil]- [4-aminobutanoil]-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,

30 [Dodecanoil]-KEK-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-Peg3,

[Dodecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,

[Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,

[Dodecanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-
 KEK-Peg3-Peg3,
 5 [Dodecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-
 Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-
 aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-
 10 Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-
 aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Eicosanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 15 [Dodecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [Eicosanoil]-
 isoGlu-KEK-Peg3,
 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-
 aminobutanoil]-KEK-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3,
 20 [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-
 Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-KEK-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [Eicosanoil]-
 isoLys-KEK-Peg3,
 25 [Dodecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [Tetradecanoil]- β Ala-KEK-Peg3,
 [Hexadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [Octadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [Eicosanoil]- β Ala-
 KEK-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-
 Peg3, [Hexadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-
 30 Peg3, [Eicosanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3,
 [Eicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-
 Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-
 Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3,

[Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoGlu-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK- β Ala-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK- β Ala-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3, [Octadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3, [Eicosanoil]-KEK- β Ala-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoLys-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3,

[Dodecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 [Dodecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Tetradecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Hexadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Octadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [Eicosanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala, [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil], [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil], [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil], [15-carboxi-Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil], [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil],
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK, [13-carboxi-tridecanoil]-KEK,
 [13-carboxi-tridecanoil]-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-Peg3, [17-carboxi-

Heptadecanoil]-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-Peg3, [21-carboxi-
 heneicosanoil]-Peg3,
 5 [13-carboxi-tridecanoil]-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-Peg3-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-Peg3-
 Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 10 Nonadecanoil]-
 Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu-
 Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-Peg3,
 15 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3,
 [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys-
 Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-Peg3,
 20 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 [4-aminobutanoil]-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [19-
 carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-
 aminobutanoil]-Peg3,
 25 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3, [21-
 carboxi-heneicosanoil]-KEK-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoGlu-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 30 Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-
 Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoLys-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-

aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 5 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-
 Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- KEK-Peg3-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]- KEK -Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- KEK -Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-
 Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-
 10 heneicosanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [19-
 carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-
 Peg3-Peg3-Peg3,
 15 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-
 Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-
 heneicosanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 20 Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-
 aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-
 Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]- KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [19-
 25 carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-
 Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoGlu-KEK-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-KEK-Peg3,
 30 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-
 aminobutanoil]-KEK-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 isoLys-KEK-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-KEK-Peg3,

[13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3,
 5 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3,
 10 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3,
 15 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3,
 20 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 25 [13-carboxi-tridecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 30 [13-carboxi-tridecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]- β Ala-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-isoLys-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,

[13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-
 isoGlu-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [19-carboxi-
 5 Nonadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-isoGlu-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-βAla-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-
 βAla-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-βAla-Peg3, [19-carboxi-
 Nonadecanoil]-KEK-βAla-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-βAla-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [15-carboxi-
 10 Pentadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-[4-
 aminobutanoil]-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3, [21-
 carboxi-heneicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-
 isoLys-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [19-carboxi-
 15 Nonadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-isoLys-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [19-
 carboxi-Nonadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-
 isoGlu-Peg3-Peg3,
 20 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-βAla-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 KEK-βAla-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-βAla-Peg3-Peg3, [19-
 carboxi-Nonadecanoil]-KEK-βAla-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-βAla-
 KEK-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 25 Pentadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-
 KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-[4-
 aminobutanoil]-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-
 Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-
 30 KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [19-
 carboxi-Nonadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-
 isoLys-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-
 isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-
 Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-βAla-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-
 Pentadecanoil]-KEK-βAla-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-βAla-KEK-

Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3,

5 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,

10 [13-carboxi-tridecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [15-carboxi-Pentadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3, [21-carboxi-heneicosanoil]-KEK-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3.

Ciertos sustituyentes preferidos Z¹ y Z¹-Z² incluyen:

15 [Hexadecanoil], [Octadecanoil], [17-Carboxi-heptadecanoil], [19-Carboxi-nonadecanoil],

[Hexadecanoil]-isoGlu, [Octadecanoil]-isoGlu,

[Hexadecanoil]- β Ala, [Octadecanoil]- β Ala,

[Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3,

20 [Hexadecanoil]- β Ala-Peg3,

[Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,

[Hexadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3,

[Hexadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3,

[Hexadecanoil]-isoLys,

25 [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil],

[Hexadecanoil]-isoLys-Peg3,

[Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,

[Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,

[Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,

30 [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,

[Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,

[17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu,

[19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu,

[17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala,

[19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala,

[17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3,

[19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3,

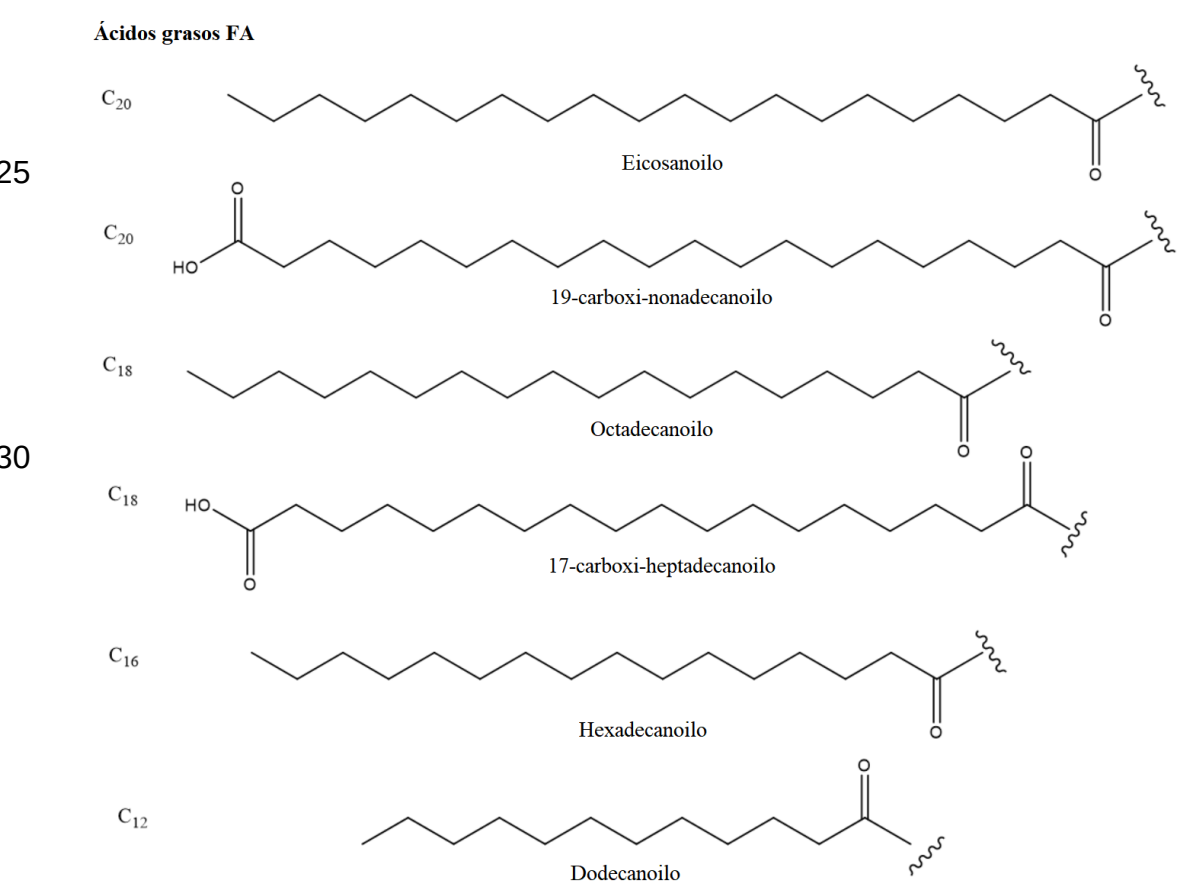
[17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3,

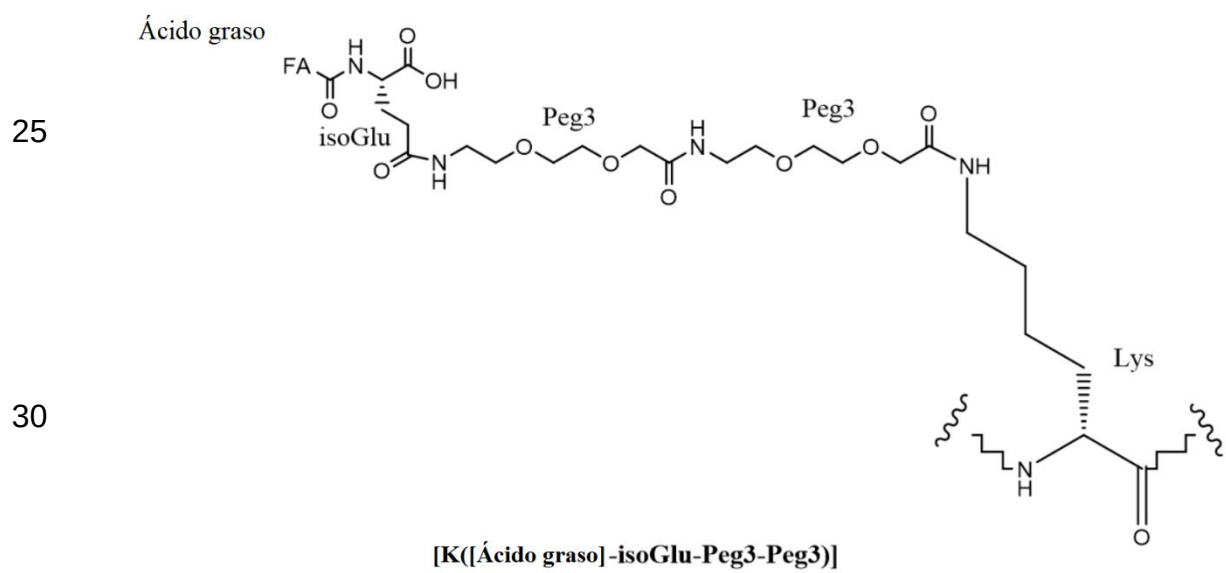
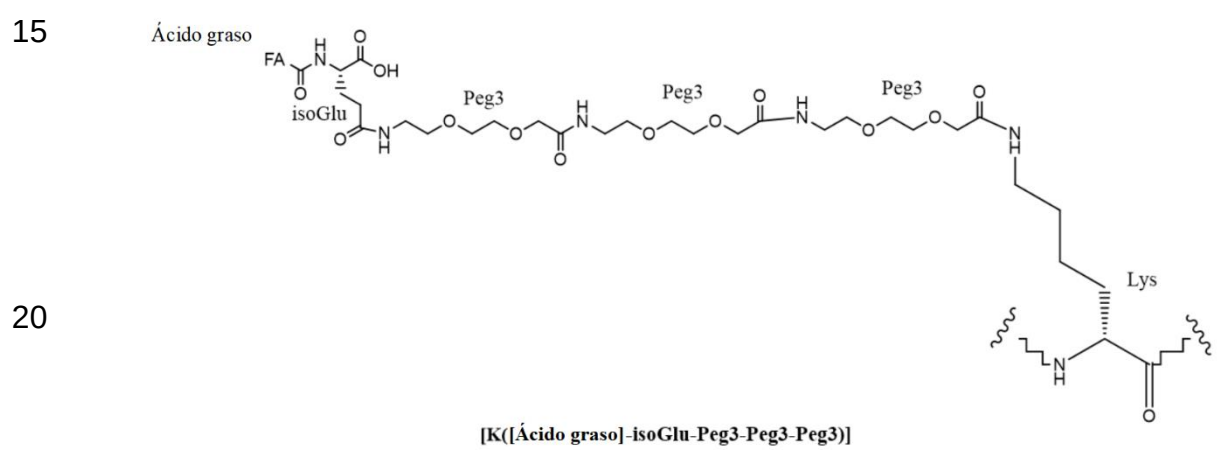
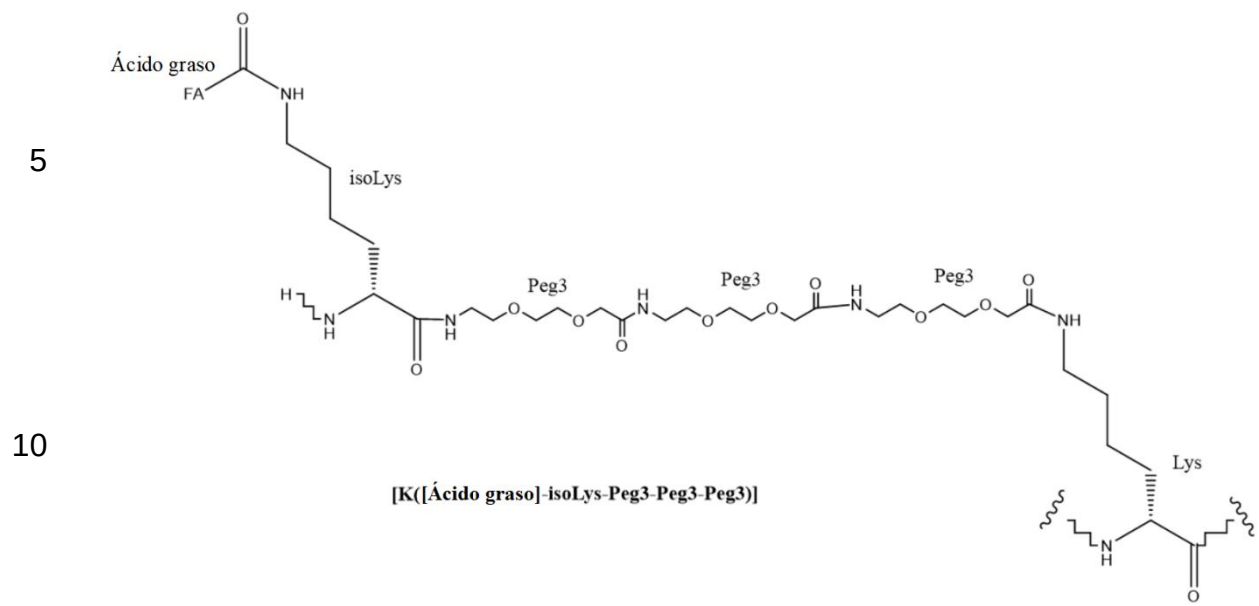
[19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]- β Ala-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil],
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil],
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-Peg3-Peg3-Peg3.
 Sustituyentes más preferidos Z¹-Z²- incluyen:
 [Hexadecanoil]-isoGlu,
 [Hexadecanoil]- β Ala,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3,
 [Hexadecanoil]- β Ala-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoLys,
 [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu,

[17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-Peg3-Peg3-Peg3.
 Sustituyentes aún más preferidos Z¹-Z²- incluyen:
 [Hexadecanoil]-KEK, [Octadecanoil]-KEK,
 [Hexadecanoil]-βAla-Peg3,
 [Hexadecanoil]-KEK-Peg3,
 [Hexadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoLys-KEK
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoLys-KEK,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-βAla-KEK
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-βAla-KEK, [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-
 Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK,

[17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3,
 [Hexadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-[4-aminobutanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-KEK-Peg3-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3,
 [17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3,
 [19-carboxi-Nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3-Peg3.

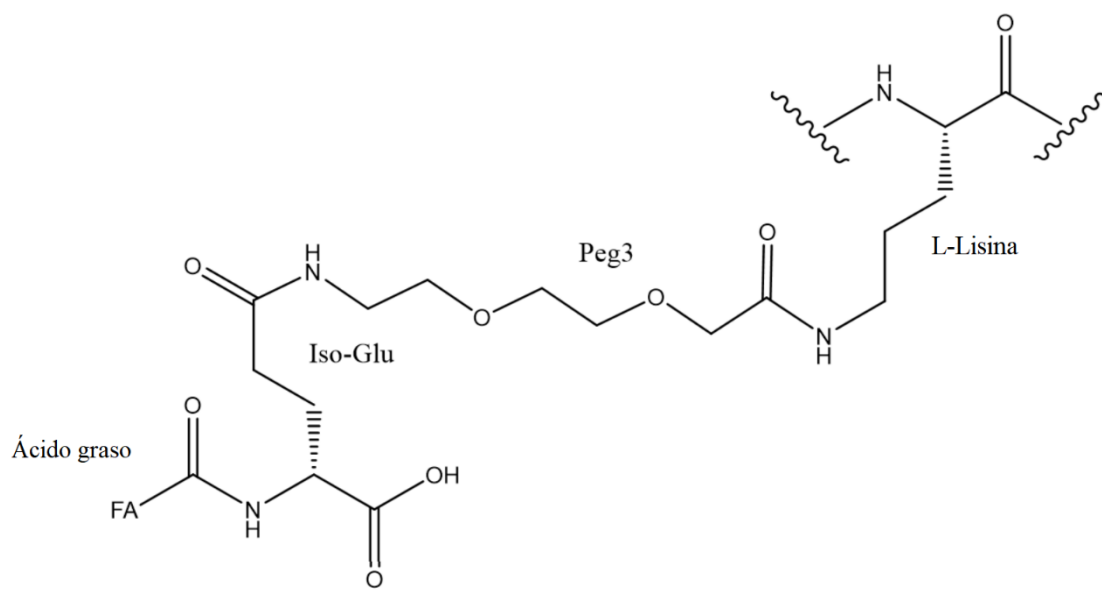
A continuación, se ilustran ejemplos de Ψ que comprenden diferentes
 sustituyentes (ácidos grasos, FA) conjugados con la cadena lateral del aminoácido,
 opcionalmente con un espaciador:





5

10

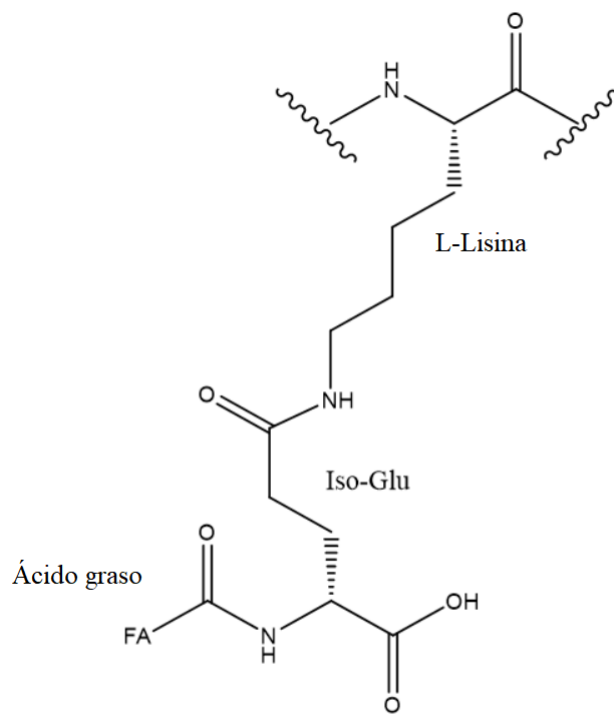


[K([Ácido graso]-isoGlu-Peg3)]

15

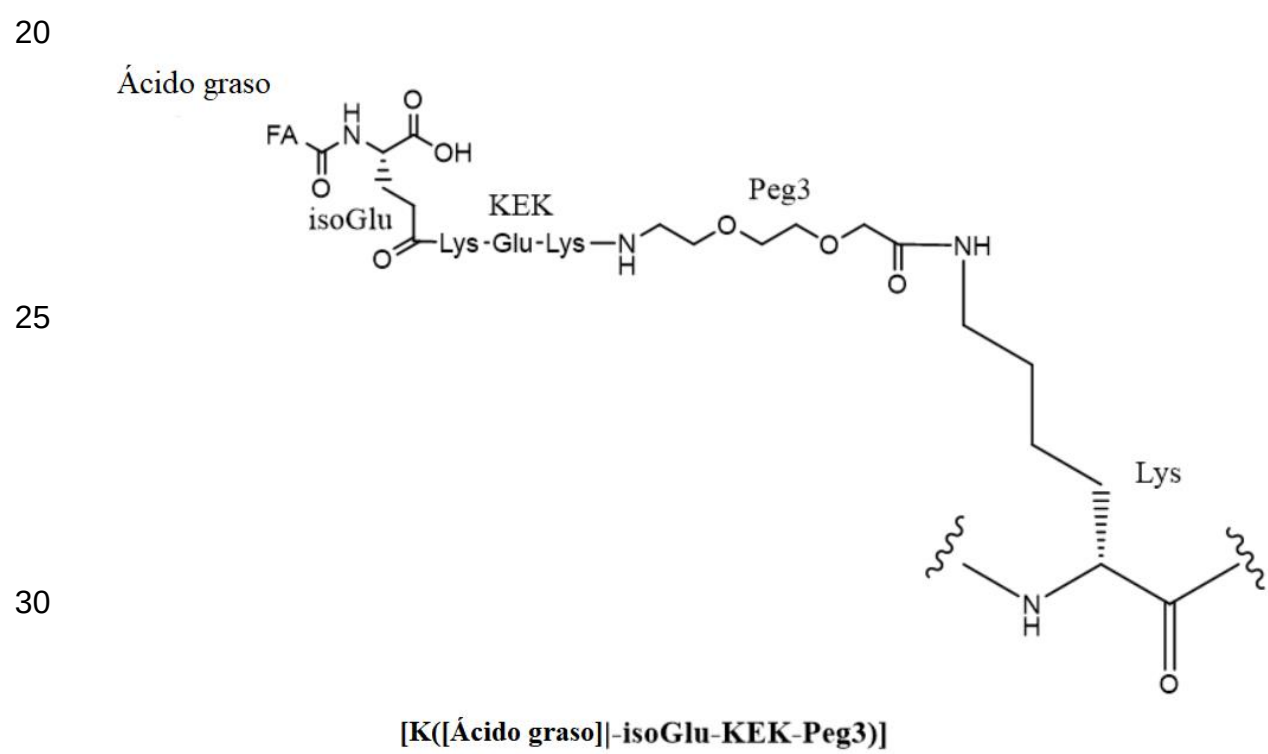
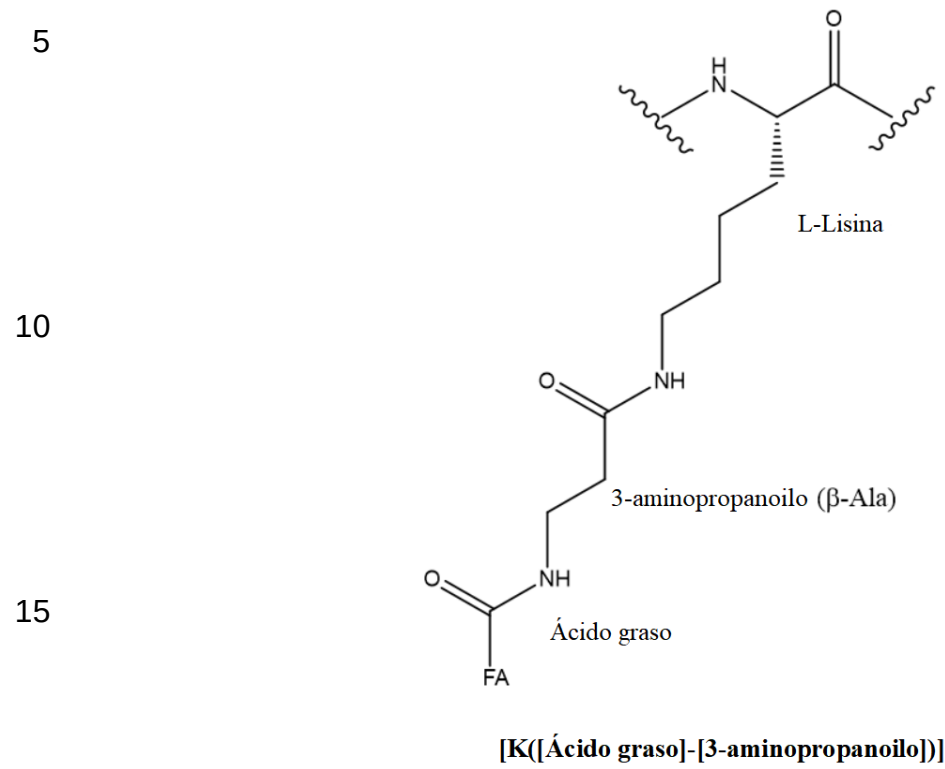
20

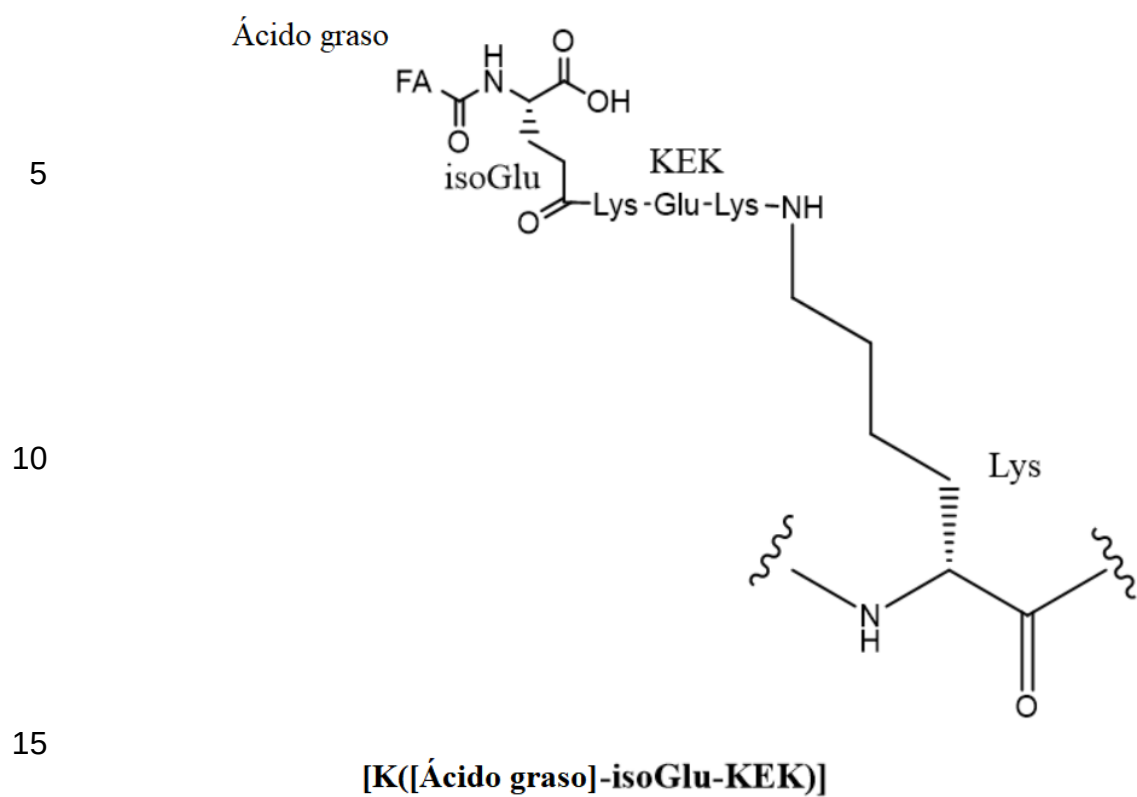
25



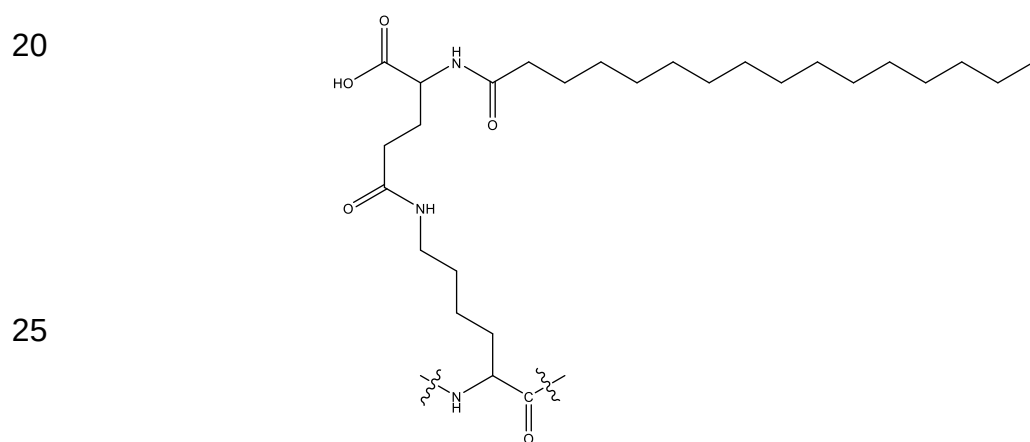
[K([Ácido graso]-isoGlu)]

30



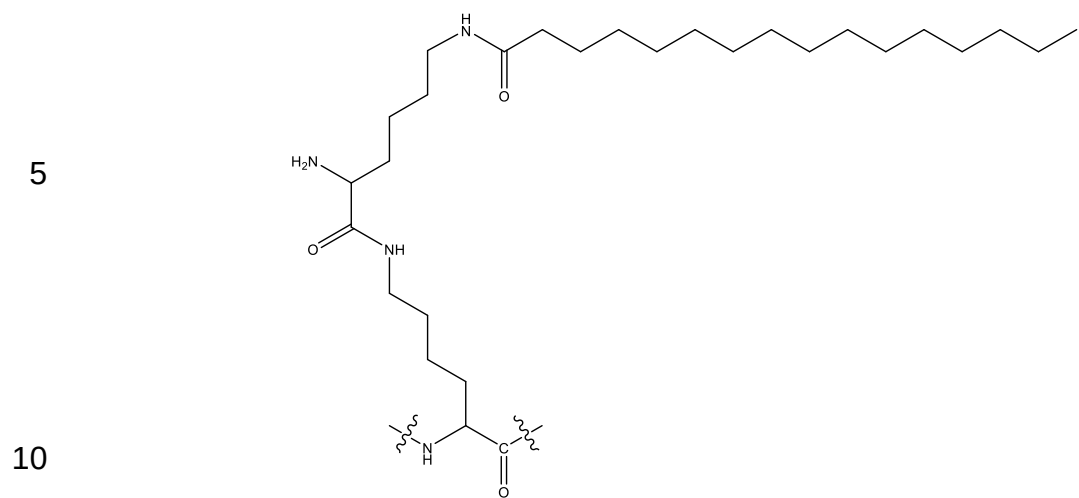


Además, el sustituyente [Hexadecanoil]-isoGlu, conjugado con la cadena lateral de un residuo de lisina, se ilustra a continuación:

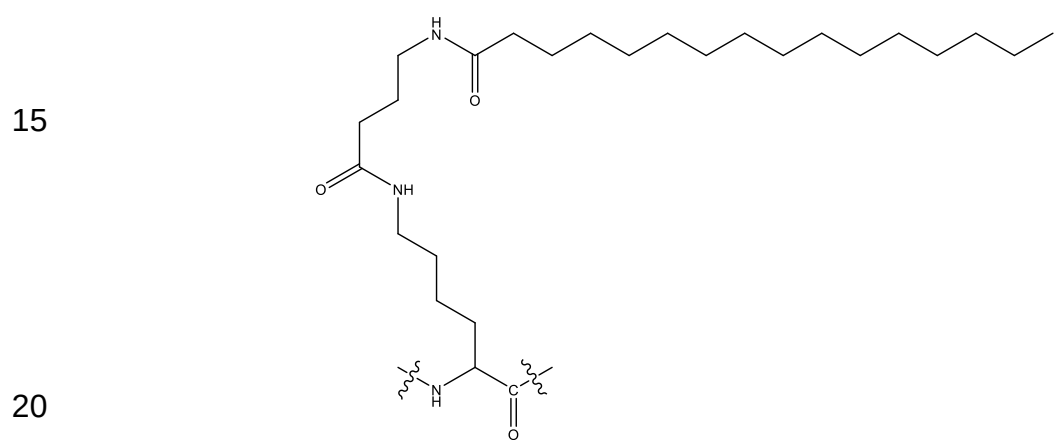


Por lo tanto, la cadena lateral del residuo de Lys se une covalentemente al grupo carboxilo de cadena lateral del espaciador de isoGlu -Z²- (-Z^{S1}-) a través de un enlace amida. Un grupo hexadecanoilo (Z¹) está unido covalentemente al grupo amino del espaciador de isoGlu a través de un enlace amida.

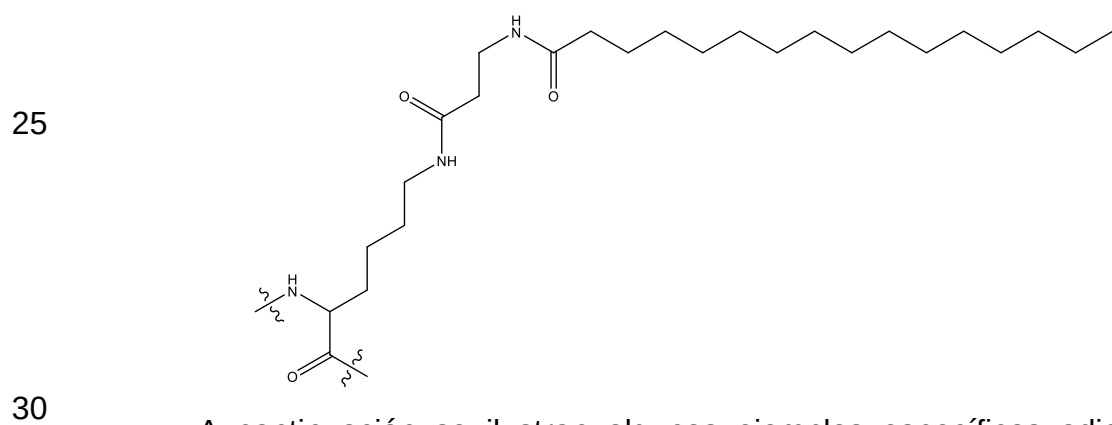
El sustituyente [Hexadecanoil]-[4-aminobutanoil]- conjugado con la cadena lateral de un residuo de lisina, se ilustra a continuación.



El sustituyente [(Hexadecanoil)iso-Lys] conjugado con la cadena lateral de un residuo de lisina, se ilustra a continuación.

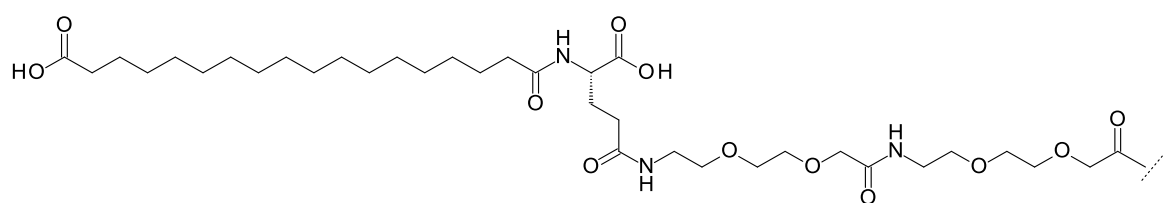


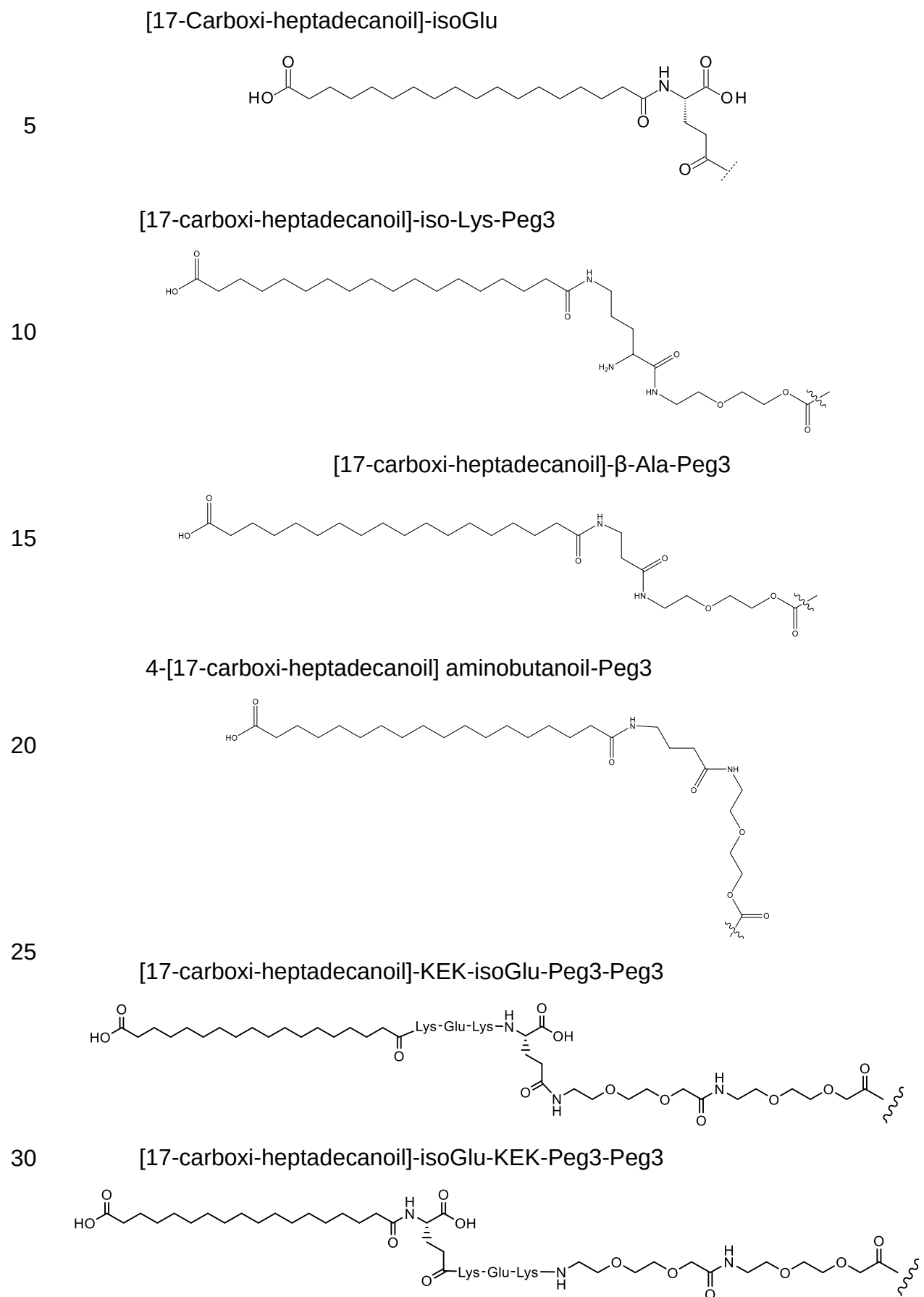
El sustituyente [(Hexadecanoil) β -Ala]- conjugado con la cadena lateral de un residuo de lisina, se ilustra a continuación.



A continuación se ilustran algunos ejemplos específicos adicionales de combinaciones de $-Z^2-Z^1$. En cada caso, --- indica el punto de unión a la cadena lateral del componente de aminoácido de Ψ :

[17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3





El experto en la técnica conocerá bien las técnicas adecuadas para preparar los sustituyentes empleados en el contexto de la invención y conjugarlos con la cadena lateral del aminoácido apropiada en el péptido agonista dual. Para ejemplos de química adecuada, consulte los documentos WO98/08871, WO00/55184,

WO00/55119, Madsen et al., J. Med. Chem. 50:6126-32 (2007) y Knudsen et al., J. Med Chem. 43:1664-1669 (2000), incorporados por referencia en la presente.

5

Síntesis de agonistas duales

Se prefiere sintetizar los agonistas duales de la invención por medio de la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida o en fase líquida. En este contexto, se puede hacer referencia al documento WO 98/11125 y, entre muchos otros, Fields, G.B. et al., 2002, "Principles and practice of solid-phase peptide
10 synthesis" (Principios y práctica de la síntesis de péptidos en fase sólida". En: Péptidos Sintéticos (2ª edición), y los ejemplos en la presente memoria.

De acuerdo con la presente invención, un agonista dual de la invención puede sintetizarse o producirse de varias formas, que incluyen, por ejemplo, un procedimiento que comprende
15

(a) sintetizar el agonista dual mediante la metodología de síntesis de péptidos en fase sólida o en fase líquida y recuperar el agonista dual sintetizado obtenido de este modo; o

(b) expresar una secuencia peptídica precursora a partir de un constructo de ácido nucleico que codifica el péptido precursor, recuperar el producto de
20 expresión y modificar el péptido precursor para producir un compuesto de la invención.

El péptido precursor puede modificarse mediante la introducción de uno o más aminoácidos no proteogénicos, por ejemplo, Aib, Orn, Dap o Dab, introducción de un sustituyente lipófilo Z^1 o Z^1-Z^2 en un residuo Ψ , introducción de los grupos
25 terminales apropiados R^1 y R^2 , etc.

La expresión se realiza habitualmente a partir de un ácido nucleico que codifica el péptido precursor, que puede realizarse en una célula o en un sistema de expresión libre de células que comprende dicho ácido nucleico.

Se prefiere sintetizar los análogos de la invención por medio de la síntesis de péptidos en fase sólida o en fase líquida. En este contexto, se hace referencia al documento WO 98/11125 y, entre muchos otros, Fields, GB et al., 2002, "Principios y práctica de la síntesis de péptidos en fase sólida". En: Péptidos Sintéticos (2ª edición), y los ejemplos en la presente memoria.
30

Para la expresión recombinante, los fragmentos de ácido nucleico que codifican el péptido precursor normalmente se insertarán en vectores adecuados para formar vectores de clonación o expresión. Los vectores pueden, según el propósito y el tipo de aplicación, estar en forma de plásmidos, fagos, cósmidos,

minicromosomas o virus, pero también el ADN desnudo que solo se expresa de forma transitoria en ciertas células es un vector importante. Los vectores de clonación y expresión preferidos (vectores de plásmidos) son capaces de replicación autónoma, permitiendo así altos números de copia para los propósitos de expresión de alto nivel o replicación de alto nivel para la clonación posterior.

A grandes rasgos, un vector de expresión comprende las siguientes características en la dirección 5'→3' y en un enlace operable: un promotor para dirigir la expresión del fragmento de ácido nucleico, opcionalmente una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido líder que permite la secreción (a la fase extracelular o, cuando sea aplicable, en el periplasma), el fragmento de ácido nucleico que codifica el péptido precursor, y opcionalmente una secuencia de ácido nucleico que codifica un terminador. Pueden incluir características adicionales, como marcadores seleccionables y orígenes de replicación. Cuando se opera con vectores de expresión en cepas productoras o líneas celulares, se puede preferir que el vector sea capaz de integrarse en el genoma de la célula huésped. El experto está muy familiarizado con los vectores adecuados y puede diseñar uno de acuerdo con sus requisitos específicos.

Los vectores de la invención se usan para transformar células huésped para producir el péptido precursor. Dichas células transformadas pueden ser células cultivadas o líneas celulares utilizadas para la propagación de los fragmentos de ácido nucleico y vectores, y/o usarse para la producción recombinante de los péptidos precursores.

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

Cuando se produce el péptido precursor por medio de células transformadas, es conveniente, aunque lejos de ser esencial, que el producto de expresión se secrete en el medio de cultivo.

Composiciones farmacéuticas y administración

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un agonista dual de acuerdo con la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo. En una realización de la invención, la composición es una composición farmacéutica y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista dual de acuerdo con la invención, o una sal o solvato del mismo, junto con un vehículo, excipiente o vehículo. Por consiguiente, el agonista dual de la presente invención, o sus sales o solvatos, especialmente sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, pueden formularse como composiciones o composiciones farmacéuticas preparadas para almacenamiento o administración, y que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista dual de la presente invención, o una sal o solvato del mismo.

Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio; sales de amoníaco y sales de aminas orgánicas, tales como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior (por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina) o una mono-, di- o tri (hidroxialquil) amina inferior (por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina). También se pueden formar sales internas. De manera similar, cuando un compuesto de la presente invención contiene un resto básico, pueden formarse sales usando ácidos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, las sales se pueden formar a partir de los siguientes ácidos: fórmico, acético, propiónico, butírico, valérico, caproico, oxálico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, hidrobromico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, benzoico, carbónico, úrico, metanosulfónico, naftalensulfónico, bencenosulfónico, toluensulfónico, p-toluensulfónico (es decir, ácido 4-metilbenceno-sulfónico), canforsulfónico, 2-aminoetanosulfónico, aminometilfosfónico y trifluorometanosulfónico (este último también se denomina ácido triflico), así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos. Las sales de adición de aminoácidos también pueden formarse con aminoácidos, tales como lisina, glicina o fenilalanina.

En una realización, una composición farmacéutica de la invención es una en la que el agonista dual está en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5 Como será evidente para un experto en la técnica médica, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto agonista dual o una composición farmacéutica del mismo de la presente invención variará dependiendo, entre otros, de la edad, el peso y/o el género del sujeto (paciente) a tratar. Otros factores que pueden ser relevantes incluyen las características físicas del paciente específico en consideración, la dieta del paciente, la naturaleza de cualquier medicamento concurrente, el(los) compuesto(s) particular(es) empleado(s), el modo particular de administración, el(los) efecto(s) farmacológico(s) deseado(s) y la indicación terapéutica particular. Debido a que estos factores y su relación para determinar esta cantidad son bien conocidos en la técnica médica, la determinación de los niveles de dosificación terapéuticamente eficaces, la cantidad necesaria para lograr el resultado deseado de tratar y/o prevenir y/o remediar la malabsorción y/o la inflamación de bajo grado descrita en la presente, así como otras indicaciones médicas descritas en la presente memoria, estarán dentro del ámbito de la persona experta.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que reduce los síntomas de una afección o patología dada, y preferentemente que normaliza las respuestas fisiológicas en un individuo con esa afección o patología. La reducción de los síntomas o la normalización de las respuestas fisiológicas se puede determinar utilizando procedimientos de rutina en la técnica y puede variar con una afección o patología determinada. En un aspecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agonistas duales, o composiciones farmacéuticas de los mismos, es una cantidad que restaura un parámetro fisiológico medible a sustancialmente el mismo valor (preferentemente dentro del 30%, más preferentemente dentro del 20%, y todavía más preferentemente dentro del 10% del valor) del parámetro en un individuo sin la afección o patología en cuestión.

30 En una realización de la invención, la administración de un compuesto o composición farmacéutica de la presente invención se inicia a niveles de dosificación más bajos, incrementándose los niveles de dosificación hasta que se logre el efecto deseado de prevenir/tratar la indicación médica relevante. Esto definiría una cantidad terapéuticamente eficaz. Para los agonistas duales de la presente invención, solos o como parte de una composición farmacéutica, tales dosis humanas del agonista dual activo pueden estar entre aproximadamente 0,01 pmol/kg y 500 μ mol/kg de peso corporal, entre aproximadamente 0,01 pmol/kg y 300 μ mol/kg de peso corporal, entre 0,01 pmol/kg y 100 μ mol/kg de peso corporal,

entre 0,1 pmol/kg y 50 μ mol/kg de peso corporal, entre 1 pmol/kg y 10 μ mol/kg de peso corporal, entre 5 pmol/kg y 5 μ mol/kg de peso corporal, entre 10 pmol/kg y 1 μ mol/kg de peso corporal, entre 50 pmol/kg y 0,1 μ mol/kg de peso corporal, entre 100 pmol/kg y 0,01 μ mol/kg de peso corporal, entre 0,001 μ mol/kg y 0,5 μ mol/kg de peso corporal, entre 0,05 μ mol/kg y 0,1 μ mol/kg de peso corporal.

La dosis terapéutica y el régimen más apropiado para el tratamiento del paciente variarán, por supuesto, con la enfermedad o afección a tratar, y de acuerdo con el peso del paciente y otros parámetros. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se espera que las dosis, en el intervalo de μ g/kg, y la duración o frecuencia del tratamiento más corta o más larga puede producir resultados terapéuticamente útiles, como un aumento estadísticamente significativo, particularmente en la masa del intestino delgado. En algunos casos, el régimen terapéutico puede incluir la administración de dosis de mantenimiento adecuadas para prevenir la regresión tisular que se produce después de la interrupción del tratamiento inicial. Los tamaños de dosificación y el régimen de dosificación más apropiado para uso humano pueden guiarse por los resultados obtenidos por la presente invención, y pueden confirmarse en ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Una dosis eficaz y un protocolo de tratamiento se pueden determinar por medios convencionales, comenzando con una dosis baja en animales de laboratorio y luego aumentando la dosis mientras se monitorean los efectos, y también se varía sistemáticamente el régimen de dosificación. Un médico puede tomar en cuenta numerosos factores al determinar una dosis óptima para un sujeto determinado. Tales consideraciones son conocidas por el experto en la técnica.

Condiciones médicas

En un aspecto amplio, la presente invención proporciona un agonista dual de la invención para su uso como un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un agonista dual de la invención para uso en terapia.

Los agonistas duales descritos en la presente memoria descriptiva tienen actividades biológicas tanto de GLP-1 como de GLP-2.

El GLP-2 induce un crecimiento significativo del epitelio de la mucosa del intestino delgado a través de la estimulación de la proliferación de células madre en las criptas y la inhibición de la apoptosis en las vellosidades (Drucker et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996, 93:7911-6). El GLP-2 también tiene efectos de

crecimiento en el colon. El GLP-2 también inhibe el vaciado gástrico y la secreción de ácido gástrico (Wojdemann et al. J Clin Endocrinol Metab. 1999, 84:2513-7), mejora la función de la barrera intestinal (Benjamin et al. Gut. 2000, 47:112-9),
5 estimula el transporte de hexosa intestinal mediante la regulación positiva de los transportadores de glucosa (Cheeseman, Am J Physiol. 1997, R1965-71) y aumenta el flujo sanguíneo intestinal (Guan et al. Gastroenterology. 2003, 125, 136-47).

Los efectos beneficiosos de GLP-2 en el intestino delgado han despertado un interés considerable en cuanto al uso de GLP-2 en el tratamiento de lesiones o
10 enfermedades intestinales (Sinclair y Drucker, Physiology 2005: 357-65). Además, se ha demostrado que el GLP-2 previene o reduce el daño epitelial de la mucosa en una gran cantidad de modelos preclínicos de lesión intestinal, incluida la enteritis inducida por quimioterapia, lesión por isquemia-reperfusión, colitis inducida por sulfato de dextrano y modelos genéticos de enfermedad inflamatoria del intestino
15 (Sinclair y Drucker, Physiology 2005: 357-65). La teduglutida análoga a GLP-2 (Gly2-hGLP-2) está aprobada para el tratamiento del síndrome del intestino corto con los nombres comerciales Gattex y Revestive.

GLP-1 es una hormona peptídica conocida por su importante papel en la homeostasis de la glucosa. Cuando se secreta del tracto gastrointestinal en
20 respuesta a la ingesta de nutrientes, el GLP-1 potencia la secreción de insulina estimulada por la glucosa de las células β (Kim y Egan, 2008, Pharmacol. Rev. 470-512). Además, se ha demostrado que el GLP-1 o sus análogos aumentan la secreción de somatostatina y suprimen la secreción de glucagón (Holst JJ, 2007, Physiol Rev. 1409-1439).

Además de las acciones principales del GLP-1 sobre la secreción de insulina estimulada por la glucosa, el GLP-1 también se conoce como un regulador clave del apetito, la ingesta de alimentos y el peso corporal. Además, el GLP-1 puede inhibir el vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal tanto en roedores como en
30 humanos, muy probablemente a través de los receptores de GLP-1 presentes en el tracto gastrointestinal (Holst JJ, 2007, Physiol Rev. 1409-1439; Hellström et al., 2008, Neurogastroenterol Motil. Jun; 20(6): 649-659). Además, el GLP-1 parece tener efectos similares a la insulina en los principales tejidos extrapancreáticos, participando en la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos en tejidos como el tejido muscular, el hígado y el tejido adiposo (Kim y Egan, 2008, Pharmacol. Rev. 470-512).

Por lo tanto, los compuestos agonistas duales de la presente invención se pueden usar para aumentar la masa intestinal, mejorar la función intestinal

(especialmente la función de barrera intestinal), aumentar el flujo sanguíneo intestinal o reparar el daño o disfunción intestinal (ya sea estructural o funcional), por ejemplo, daño al epitelio intestinal. También pueden usarse en la profilaxis o el tratamiento de afecciones que pueden mejorarse con estos efectos y en la reducción de la morbilidad relacionada con el daño gastrointestinal.

Los agonistas duales, por lo tanto, encuentran uso en muchos trastornos gastrointestinales. El término "gastrointestinal" se usa en la presente memoria para incluir todo el tracto gastrointestinal, incluido el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon) y el intestino grueso (ciego, colon, recto), pero especialmente el intestino delgado y el colon.

De este modo, las condiciones en las que los agonistas duales pueden ser beneficiosos incluyen malabsorción, úlceras (que pueden ser de cualquier etiología, por ejemplo, úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras inducidas por fármacos y úlceras relacionadas con infecciones u otros patógenos), síndrome del intestino corto, síndrome cul-de-sac, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de intestino irritable (SII), reservoritis, esprue celíaco (por ejemplo, derivado de enteropatía inducida por gluten o enfermedad celíaca), esprue tropical, esprue hipogammaglobulinémico y mucositis o diarrea inducida por quimioterapia o radioterapia.

Los agonistas duales también pueden encontrar uso en ciertas afecciones que no afectan principalmente al tejido gastrointestinal pero que pueden ser causadas o exacerbadas por factores que surgen de la disfunción intestinal. Por ejemplo, la función deficiente de la barrera intestinal (que puede denominarse "filtración" (*leakiness*) del intestino o del intestino) puede conducir al tránsito de los materiales desde el lumen del intestino directamente al torrente sanguíneo y, por lo tanto, al riñón, pulmón y/o hígado. Estos materiales pueden incluir moléculas de alimentos como las grasas, que contribuyen a la hepatitis y/o enfermedades del hígado graso, incluyendo atrofia intestinal asociada a la nutrición parental, PNALD (Enfermedad Hepática Asociada a la Nutrición Parenteral), NAFLD (Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico) y NASH (Esteatohepatitis No Alcohólica). Los materiales que se cruzan en el torrente sanguíneo también pueden incluir patógenos tales como bacterias y toxinas como el lipopolisacárido bacteriano (LPS), que pueden contribuir a la inflamación sistémica (por ejemplo, inflamación vascular). Dicha inflamación a menudo se denomina "inflamación de bajo grado" y es un factor que contribuye a la patogénesis de la endotoxemia metabólica (una afección que se observa tanto en la diabetes como en la obesidad, que se analiza más adelante), la

cirrosis biliar primaria y la hepatitis. La entrada de patógenos en el torrente sanguíneo también puede dar lugar a condiciones como la enterocolitis necrotizante.

5

La inflamación de bajo grado no se caracteriza por los síntomas normales de la inflamación aguda como el dolor, la fiebre y el enrojecimiento, sino que se puede detectar a través de la presencia de marcadores inflamatorios en la sangre, como la proteína C reactiva y las citoquinas proinflamatorias, incluido el TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa).

10

Los agonistas duales también pueden encontrar uso en afecciones que afectan principalmente a otros tejidos pero tienen efectos secundarios gastrointestinales. Por ejemplo, las afecciones inflamatorias como la pancreatitis producen niveles elevados de mediadores inflamatorios circulantes que a su vez pueden inducir daño intestinal o disfunción intestinal, como la alteración de la función de barrera. En algunas circunstancias, esto puede llevar a afecciones inflamatorias sistémicas más graves, como sepsis, o a procedimientos quirúrgicos o lesiones mecánicas (vólvulo) en las que se interrumpe el suministro de sangre al intestino, lo que finalmente lleva a lesiones por isquemia-reperfusión.

15

20

De manera similar, la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) puede ocasionar un daño tisular sustancial en el tracto gastrointestinal, lo que ocasiona una función de barrera alterada y otros efectos secundarios como la diarrea. Por lo tanto, los agonistas duales descritos pueden ser útiles para la profilaxis o el tratamiento de la disfunción intestinal o el daño causado por o asociado a la GVHD, así como para la profilaxis o el tratamiento de efectos secundarios como la diarrea causada o asociada con la GVHD.

25

30

Los compuestos agonistas duales descritos en la presente memoria descriptiva también encuentran uso, entre otros, para reducir o inhibir el aumento de peso, reducir la tasa de vaciado gástrico o el tránsito intestinal, reducir la ingesta de alimentos, reducir el apetito o promover la pérdida de peso. El efecto sobre el peso corporal puede estar mediado en parte o en su totalidad a través de la reducción de la ingesta de alimentos, el apetito o el tránsito intestinal.

Por lo tanto, los agonistas duales de la invención se pueden usar para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, la obesidad mórbida, la enfermedad de la vesícula biliar ligada a la obesidad y la apnea del sueño inducida por la obesidad.

Independientemente de su efecto sobre el peso corporal, los agonistas duales de la invención pueden tener un efecto beneficioso sobre la tolerancia a la glucosa y/o el control de la glucosa. También se pueden usar para modular (por

ejemplo, mejorar) los niveles de colesterol en circulación, pudiendo disminuir los niveles de triglicéridos o LDL en circulación, y aumentar la relación HDL/LDL.

5 Por lo tanto, se pueden usar para la profilaxis o el tratamiento del control inadecuado de la glucosa, la tolerancia a la glucosa o la dislipidemia (por ejemplo, niveles elevados de LDL o relación HDL/LDL reducida) y afecciones asociadas, incluida la diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 2, diabetes gestacional), prediabetes, síndrome metabólico e hipertensión.

10 Muchas de estas afecciones también están asociadas con la obesidad o el sobrepeso. Los efectos de los agonistas duales en estas afecciones pueden, por lo tanto, seguir su efecto sobre el peso corporal, total o parcialmente, o pueden ser independientes de los mismos.

Los efectos sobre el peso corporal pueden ser terapéuticos o cosméticos.

15 La actividad agonista dual de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva puede ser particularmente beneficiosa en muchas de las condiciones descritas, ya que las dos actividades pueden complementarse entre sí.

20 Por ejemplo, la malabsorción es una afección que surge de una anomalía en la absorción de agua y/o nutrientes de los alimentos, tales como aminoácidos, azúcares, grasas, vitaminas o minerales, a través del tracto gastrointestinal (GI), que conduce a la desnutrición y/o deshidratación. La malabsorción puede deberse a daños físicos (por ejemplo, traumáticos) o químicos en el tracto intestinal. Los agonistas duales como se describen en la presente memoria descriptiva pueden ser capaces de mejorar la función de la barrera intestinal, reducir el vaciado gástrico y aumentar la absorción intestinal mientras que al mismo tiempo normalizan el tiempo
25 de tránsito intestinal. Esto no solo ayudaría a los pacientes a aumentar la absorción de nutrientes y líquidos, sino que también aliviaría los problemas sociales de los pacientes relacionados con los movimientos intestinales estimulados por las comidas.

30 Además, la función intestinal y los trastornos metabólicos pueden estar estrechamente relacionados entre sí, y cada uno contribuye al desarrollo o los síntomas del otro.

Como se mencionó anteriormente, la obesidad está relacionada con una inflamación de bajo grado (a veces denominada "inflamación relacionada con la obesidad"). En general, también se reconoce que la obesidad (junto con otros síndromes) causa un aumento de la permeabilidad vascular que permite que patógenos y toxinas como el LPS entren en la pared celular del tracto intestinal e inicien así la inflamación. Los cambios que resultan de la respuesta inflamatoria son

esencialmente los mismos sin importar la causa y sin importar de dónde surja el agravio. La respuesta inflamatoria puede ser aguda (de corta duración) o crónica (de mayor duración).

Se ha demostrado que, por ejemplo, los ratones obesos (ratones ob/ob y db/db) tienen una función de barrera de la mucosa alterada y exhiben una inflamación aumentada de bajo grado (Brun et al., 2007, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 292: G518-G525, Epub 5 de octubre de 2006). Estas observaciones se extendieron aún más a ratones C57BL6/J mantenidos con una dieta alta en grasas (Cani et al., 2008, Diabetes, vol. 57, 1470-1481) y a ratones diabéticos no obesos (Hadjiyanni et al., 2009, Endocrinology, 150(2): 592–599).

Cani y colegas (Gut; 2009, 58: 1091-1103) reportaron que en los ratones ob/ob, la modulación de la microbiota intestinal daba como resultado una disfunción de la barrera intestinal disminuida y una inflamación sistémica reducida a través de una vía dependiente de GLP-2. Además, es probable que la mayor permeabilidad intestinal observada en pacientes obesos y diabéticos juegue un papel más vital en la progresión de la enfermedad de lo que se anticipó anteriormente. El aumento de la permeabilidad intestinal conduce a un aumento del transporte de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) a través de la barrera intestinal. Este aumento de LPS activa las células inmunitarias, como los macrófagos circulantes y los macrófagos que residen en los órganos del cuerpo, causando una inflamación crónica de bajo grado que puede estar involucrada en la patogénesis de muchas enfermedades. Este fenómeno se llama endotoxemia metabólica (EM).

El proceso inflamatorio también puede jugar un papel en causar disfunción metabólica en personas obesas, como la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos.

Por lo tanto, los compuestos agonistas duales de la invención pueden ser particularmente útiles para la profilaxis o el tratamiento de la inflamación de bajo grado, especialmente en individuos obesos o con sobrepeso, ejerciendo efectos beneficiosos a través del componente agonista de GLP-1 de su actividad y/o el componente GLP-2 de su actividad.

La eficacia terapéutica del tratamiento con un agonista dual de la invención puede controlarse mediante biopsia entérica para examinar la morfología de las vellosidades, mediante la evaluación bioquímica de la absorción de nutrientes, mediante la determinación no invasiva de la permeabilidad intestinal, mediante el aumento de peso del paciente o mediante la mejora de los síntomas asociados con estas afecciones.

En un aspecto adicional, se proporciona un kit terapéutico que comprende un agonista dual de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos preferidos de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos preferidos de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

Materiales y Procedimientos

Síntesis general de los péptidos

La lista de abreviaturas y proveedores se proporciona en la tabla a continuación.

Lista de abreviaturas y proveedores			
Abreviatura		Nombre	Marca/Proveedor
Resinas			
		TentaGel™ PHB AA(Proct)-Fmoc	Rapp Polymere
		TentaGel™ SRAM	Rapp Polymere
Aminoácidos			
		Pseudoprolinas (p.ej. QT, AT, FS)	Jupiter Bioscience Ltd.
		Fmoc-L-AA-OH	Senn Chemicals AG
Reactivos de acoplamiento			
	COMU	(1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetil amino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato	Watson International Ltd.
	DIC	Diisopropilcarbodiimida	Fluka/Sigma Aldrich Co.
	HATU	N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridina-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxido	ChemPep Inc.
	HOBt	Hidroxibenzotriazol	Sigma-Aldrich Co.
Reactivos solventes			
	Boc ₂ O	Di-terc-butil pirocarbonato	Advanced ChemTech
	DCM	Dichlorometano	Prolabo (VWR)

5

	DIPEA	Diisopropiletilamine	Fluka/Sigma Aldrich Co.
	DMF	N,N-dimetilformamida	Taminco
	DODT	3,6-dioxa-1,8-octaneditiol	Sigma-Aldrich Co.
	Et ₂ O	Dietil eter	Prolabo (VWR)
	EtOH	Etanol	CCS Healthcare AB
		Ácido Fórmico (HPLC)	Sigma-Aldrich Co.
	H ₂ O	Agua, Agua Milli-Q	Millipore
	MeCN	Acetonitrilo (HPLC)	Sigma-Aldrich Co.
	NMP	N-metilpirrolidone	Sigma-Aldrich Co.
10		Piperidina	Jubliant Life Sciences Ltd.
	TFA	Ácido trifluoroacético(HPLC)	Chemicals Raw Materials Ltd.
	TIS	Triisopropilsilano	Sigma-Aldrich Co.
	MeOH	Metanol	Sigma-Aldrich Co.

15

Aparato y estrategia sintética

Los péptidos se sintetizaron por lotes en un sintetizador de péptidos, como un Sintetizador de Péptidos CEM Liberty o un Sintetizador Symphony X, de acuerdo con los procedimientos sintéticos de péptidos en fase sólida que utilizan grupos de protección de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) como grupo protector de N-α-amino y grupos de protección comunes adecuados para funcionalidades de cadena lateral.

20

Como resinas basadas en soportes poliméricos se utilizó TentaGel™. El sintetizador se cargó con resina que, antes de su uso, se hinchó en DMF.

Acoplamiento

25

Sintetizador de Péptidos CEM Liberty

Se añadió una solución de aminoácido protegido por Fmoc (4 equivalentes) a la resina junto con una solución de reactivo de acoplamiento (4 equivalentes) y una solución de base (8 equivalentes). La mezcla se calentó con la unidad de microondas a 70-75 °C y se acopló durante 5 minutos o se acopló sin calor durante 60 minutos. Durante el acoplamiento se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla.

30

Sintetizador Symphony X

Las soluciones de acoplamiento se transfirieron a los recipientes de reacción en el siguiente orden: aminoácido (4 equivalentes), HATU (4 equivalentes) Y DIPEA (8 equivalentes). El tiempo de acoplamiento fue de 10 minutos a temperatura ambiente (RT), a menos que se indique lo contrario. La resina se lavó con DMF (5 x 0,5 min). En el caso de acoplamientos repetidos, el tiempo de acoplamiento fue,

en todos los casos, de 45 minutos a temperatura ambiente.

Desprotección

5

Sintetizador de Péptidos CEM Liberty

10

El grupo Fmoc se desprotegió usando piperidina en DMF u otros solventes adecuados. La solución de desprotección se añadió al recipiente de reacción y la mezcla se calentó durante 30 segundos, alcanzando aproximadamente 40 °C. El recipiente de reacción se drenó y se añadió una solución de desprotección nueva y posteriormente se calentó a 70-75 °C durante 3 minutos. Después de drenar el recipiente de reacción, la resina se lavó con DMF u otros solventes adecuados.

Sintetizador Symphony X

15

La desprotección de Fmoc se realizó durante 2,5 minutos con piperidina al 40% en DMF y se repitió con las mismas condiciones. La resina se lavó con DMF (5 x 0,5 min).

Acilación de cadena lateral

20

Un aminoácido trifuncional adecuado con un grupo protector de cadena lateral ortogonal de acuerdo con la metodología Fmoc se introduce en la posición de la acilación. El extremo N-terminal de la cadena peptídica en crecimiento se protege luego con Boc usando Boc₂O o alternativamente usando un aminoácido protegido con N- α -Boc en el último acoplamiento. Mientras que el péptido todavía está unido a la resina, el grupo protector de cadena lateral ortogonal se escinde selectivamente usando un reactivo de desprotección adecuado. El resto lipófilo se acopla luego directamente a la funcionalidad de cadena lateral libre o, alternativamente, a través de un enlazador entre los protocolos de acoplamiento adecuados.

25

Escisión

30

La resina peptídica seca se trató con TFA y eliminadores adecuados durante aproximadamente 2 horas. El volumen del filtrado se redujo y el péptido en bruto se precipitó después de la adición de dietiléter. El precipitado de péptido bruto se lavó varias veces con dietiléter y finalmente se secó.

Purificación por HPLC del péptido en bruto

El péptido en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa utilizando un aparato de HPLC convencional, como un Gilson GX-281 con una

combinación de bomba 331/332, para la aplicación de gradiente binario equipado con una columna, como la columna Gemini NX 5u C18 110A de 5 x 25 cm y un recolector de fracciones que utiliza un flujo de 20-40 ml/min con un gradiente adecuado de tampón A (0,1% de ácido fórmico, ac.) o A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B (0,1% de ácido fórmico, MeCN al 90%, ac.) o B (TFA al 0,1%, MeCN al 90%, ac.). Las fracciones se analizaron por HPLC analítica y MS y las fracciones seleccionadas se agruparon y se liofilizaron. El producto final se caracterizó por HPLC y MS.

HPLC analítica

Las purezas finales se determinaron mediante HPLC analítica (serie Agilent 1100/1200) equipada con muestreador automático, desgasificador, 20 µl de celda de flujo y software Chromeleon. El HPLC se operó con un flujo de 1,2 ml/min a 40 °C utilizando una columna analítica, como la columna Kinetex 2,6 µm XB-C18 100A 100x4,6 mm. El compuesto fue detectado y cuantificado a 215 nm. Tampones A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B (0,1% de TFA, 90% de MeCN, ac.).

Espectroscopia de masas

El análisis MS final se determinó con espectroscopia de masas convencional, por ejemplo, Waters Xevo G2 Tof, equipado con detector de electropulverización con calibración de masa de bloqueo y software MassLynx. Se operó en modo positivo usando inyección directa y un voltaje de cono de 15 V (1 TOF), 30 V (2 TOF) o 45 V (3 TOF) como se especifica en el cromatograma. La precisión fue de 5 ppm con una resolución típica de 15.000-20.000.

Ensayos de eficacia de los receptores GLP-1 y GLP-2

Los péptidos de la presente invención funcionan como agonistas tanto de GLP-1 como de GLP-2 y, por lo tanto, activan el receptor de GLP-1 y el receptor de GLP-2, respectivamente. Un ensayo *in vitro* útil para medir la actividad de los receptores de GLP-1 y GLP-2 es la cuantificación de cAMP, es decir, monofosfato de adenosina 3'-5'-cíclico, que es un segundo mensajero esencial en muchos procesos biológicos y uno de los mecanismos más omnipresentes. Para regular las funciones celulares. Un ejemplo es el ensayo cAMP AlphaScreen® de Perkin Elmer, que se ha utilizado para cuantificar la respuesta de cAMP sobre la activación de los receptores GLP-1 y GLP-2 en células HEK293 que expresan de forma estable GLP-1 R o GLP-2 R. Compuestos de prueba que provocan un aumento en el nivel

intracelular de cAMP se puede probar en estos ensayos, y la respuesta se normaliza en relación con un control positivo y negativo (vehículo) para calcular la EC₅₀ y la respuesta máxima de la curva de respuesta de la concentración utilizando el modelo no lineal logístico de 4 parámetros (4PL) para ajuste de curvas.

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos

Compuestos sintetizados

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron usando las técnicas anteriores.

Tabla 1. Compuestos sintetizados

1	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH
2	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH
3	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]EAARDFIAWLIEHKITD-OH
4	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH
5	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH
6	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH
7	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH
8	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH
9	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDG[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]AARDFIAWLIEHKITD-OH
10	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH
11	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH
12	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIEHKITD-OH
13	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH
14	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH
15	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]LAARDFIAWLIAHKITD-OH

5	16	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]EAARLFIAWLIEHKITD-OH
	17	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	18	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
10	19	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	20	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
	21	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH
15	22	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH
	23	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH
	24	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
20	25	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
	26	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIHHKITD-OH
	27	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIYHKITD-OH
25	28	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLILHKITD-OH
	29	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIKHKITD-OH
	30	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIRHKITD-OH
30	31	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLISHKITD-OH
	32	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([Hexadecanoil]-βAla)]QAARDFIAWLQQHKITD-OH
	33	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-Peg3)]QAARDFIAWLQYHKITD-OH
	34	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLKQHKITD-OH
	35	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Lys-Peg3-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLIQQKITD-OH
	36	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K(Octadecanoil)]QAARDFIAWLIQYKITD-OH

5	37	Hy-H[Aib]EGTFSSELSTILE[K(Hexadecanoil-isoGlu)]QASREFIAWLIAYKITE-OH
	38	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH ₂]
	39	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAARDFIAWLIAHKITDkkkkkk([17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH ₂]
	40	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAARDFIAWLIEHKITDkkkkkk([17-carboxi-Heptadecanoil]-isoGlu)]-[NH ₂]
10	41	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	42	Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH
	43	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH
15	44	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]AARDFIAWLIEHKITD-OH
	45	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH
	46	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-Peg3-Peg3)]DFIAWLIEHKITD-OH
20	47	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	48	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	49	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-Carboxi-heptadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
25	50	Hy-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
	51	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	52	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
30	53	Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH
	54	Hy-H[Aib]EGTFTSE[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH
	55	Hy-H[Aib]EGSFTSE[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]ATILDEQAARDFIAWLIEHKITD-OH
	56	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH
	57	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIEHKITD-OH

5	58	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]QAARDFIAWLIAHKITD-OH
	59	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]KAARDFIAWLIIEHKITD-OH
	60	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILD[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]QAARDFIAWLIIEHKITD-OH
10	61	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILEG[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]AARDFIAWLIIEHKITD-OH
	62	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]AARDFIAWLIIEHKITD-OH
	63	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]AARDFIAWLIIEHKITD-OH
	64	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIIEHKITD-OH
15	65	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIIEHKITD-OH
	66	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]DFIAWLIIEHKITD-OH
	67	Hy-H[Aib]EGTFTSELATILDEQAA[K([19-carboxi-nonadecanoil]iso-Glu-KEK-Peg3-Peg3)]DFIAWLIIEHKITD-OH
20	68	Hy-H[Aib]EGSFTSELATILDAKAA[K([19-Carboxi-nonadecanoil]-isoGlu-KEK-Peg3)]DFIAWLIIEHKITD-OH

También se sintetizaron los siguientes compuestos de referencia A y B:

25	A	Hy-H[Aib]DGSFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH
	B	Hy-H[Aib]EGSFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH

Solo con fines ilustrativos, la síntesis de dos compuestos seleccionados se describe en detalle a continuación.

30

Síntesis del compuesto 17

H-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-isoGlu)]QAARDFIAWLIQHKITD-OH

La síntesis de péptidos en fase sólida se realizó en un sintetizador Symphony X utilizando química estándar de Fmoc. TentaGel S PHB Asp(tBu Fmoc (1,15 g; 0,23 mmol/g) se hinchó en DMF (10 ml) antes de su uso y el grupo Fmoc se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Acoplamiento

Los Fmoc-aminoácidos protegidos adecuados de acuerdo con la secuencia se acoplaron como se describe anteriormente utilizando HATU como reactivo de
5 acoplamiento. Todos los acoplamientos se realizaron a temperatura ambiente. Para facilitar la síntesis, se utilizó una pseudoprolina: en la posición 6 y 7 de Fmoc-Phe-Ser(psi Me,Mepro)-OH. La acilación en la posición 16 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de acilación de cadena lateral descrito anteriormente. La
10 pseudoprolina se acopló de acuerdo con el procedimiento estándar descrito anteriormente para Fmoc-aminoácidos.

Desprotección

La desprotección de Fmoc se realizó de acuerdo con el procedimiento
15 descrito anteriormente.

Escisión del péptido del soporte sólido

La resina peptídica 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 se escindió de la resina por tratamiento con TFA/TIS/H₂O (95/2,5/2,5; 40 ml, 2 h; t.a.). El volumen del
20 filtrado se redujo y el péptido en bruto se precipitó después de la adición de dietiléter. El precipitado de péptido bruto se lavó varias veces con dietiléter y finalmente se secó hasta alcanzar un peso constante a temperatura ambiente, obteniéndose 1100 mg de producto peptídico bruto (pureza ~40%).

Purificación por HPLC del péptido en bruto

El péptido en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa utilizando una combinación de bomba Gilson GX-281 con 331/332 para la aplicación de gradiente binario equipada con una columna Gemini NX 5u C18 110A de 5 x 25
25 cm y un colector de fracciones y se realizó a 35 ml/min con un gradiente de tampón A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B (0,1% de TFA, 90% de MeCN, ac.) de 25% de B a 60% de B en 47 min. Las fracciones se analizaron mediante HPLC analítica y MS,
30 y las fracciones relevantes se agruparon y se liofilizaron para producir 105,7 mg, con una pureza del 91% como se caracteriza por HPLC y MS como se describió anteriormente. MW monoisotópico calculado = 4164,21, encontrado 4164,23.

Síntesis del compuesto 4

H-H[Aib]EGTFSSELATILD[K([17-carboxi-heptadecanoil]-
isoGlu)]KAARDFIAWLIEHKITD-OH

La síntesis de péptidos en fase sólida se realizó en un sintetizador Symphony X utilizando química estándar de Fmoc. TentaGel S PHB Asp(tBu)Fmoc (1,20 g; 0,23 mmol/g) se hinchó en DMF (10 ml) antes de su uso y el grupo Fmoc se desprotegió de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Acoplamiento

Los aminoácidos Fmoc protegidos adecuados de acuerdo con la secuencia se acoplaron como se describe anteriormente utilizando HATU como reactivo de acoplamiento. Todos los acoplamientos se realizaron a temperatura ambiente. Para facilitar la síntesis, se utilizó una pseudoprolina: en la posición 6 y 7 de Fmoc-Phe-Ser(ψ Me, Mepro)-OH. La acilación en la posición 16 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de acilación de cadena lateral descrito anteriormente. La pseudoprolina se acopló de acuerdo con el procedimiento estándar descrito anteriormente para los aminoácidos Fmoc.

Desprotección

La desprotección de Fmoc se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Escisión del péptido del soporte sólido

La resina peptídica 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 se escindió de la resina por tratamiento con TFA/TIS/H₂O (95/2,5/2,5; 40 ml, 2 h; t.a.). El volumen del filtrado se redujo y el péptido en bruto se precipitó después de la adición de dietiléter. El precipitado de péptido bruto se lavó varias veces con dietiléter y finalmente se secó hasta peso constante a temperatura ambiente, obteniéndose 900 mg de producto peptídico bruto (pureza ~35%).

Purificación por HPLC del péptido en bruto

El péptido en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa utilizando una combinación de bomba Gilson GX-281 con 331/332 para la aplicación de gradiente binario equipada con una columna Gemini NX 5u C18 110A de 5 x 25 cm y un colector de fracciones y se realizó a 35 ml/min con un gradiente de tampón A (0,1% de TFA, ac.) y tampón B (0,1% de TFA, 90% de MeCN, ac.) de 30% de B a 65% de B en 47 min. Las fracciones se analizaron por HPLC analítica y MS, y las fracciones relevantes se agruparon y se liofilizaron para producir 100,7 mg, con una

pureza del 91% como se caracteriza por HPLC y MS como se describió anteriormente. MW monoisotópico calculado = 4165,23, encontrado 4165,26.

5

Ejemplo 2: Mediciones de EC₅₀ de GLP-1R y GLP-2R

Generación de la línea celular que expresa los receptores de GLP-1 humano

El ADNc que codifica el receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 humano (GLP-1R) (número de acceso primario P43220) se clonó a partir del ADNc BC112126 (MGC: 138331/IMAGE: 8327594). El ADN que codifica el GLP-1-R se amplificó mediante PCR utilizando cebadores que codifican los sitios de restricción terminales para la subclonación. Los cebadores del extremo 5' codificaron adicionalmente una secuencia de consenso cercana a Kozak para garantizar una traducción eficiente. La fidelidad del ADN que codifica el GLP-1-R se confirmó mediante secuenciación del ADN. Los productos de la PCR que codifican el GLP-1-R se subclonaron en un vector de expresión de mamífero que contenía un marcador de resistencia a neomicina (G418). Los vectores de expresión de mamíferos que codifican el GLP-1-R se transfectaron en células HEK293 mediante un procedimiento estándar de transfección con fosfato de calcio. 48 horas después de la transfección, las células se sembraron para la clonación por dilución limitada y se seleccionaron con 1 mg/ml de G418 en el medio de cultivo. Después de 3 semanas en la selección de G418, los clones se seleccionaron y probaron en un ensayo de potencia del receptor GLP-1 funcional como se describe a continuación. Se seleccionó un clon para su uso en perfilado de compuestos.

25

Generación de la línea celular que expresa los receptores de GLP-2 humano

El hGLP2-R se adquirió de MRC-geneservice, Babraham, Cambridge como un clon de imagen: 5363415 (11924-I17). Para la subclonación en un vector de expresión de mamíferos, los cebadores para la subclonación se obtuvieron de DNA-Technology, Risskov, Dinamarca. Los cebadores 5' y 3' utilizados para la reacción de PCR incluyen sitios de restricción terminales para la clonación y el contexto del cebador 5' se modifica a un consenso de Kozak sin cambiar la secuencia del producto codificado por el ORF. Se realizó una reacción de PCR estándar utilizando el clon de imagen 5363415 (11924-I17) como plantilla con los cebadores mencionados anteriormente y la Fusión de la Polimerasa Herculase II en un volumen total de 50 µl. El producto de PCR generado se purificó utilizando el kit de purificación de banda de gel y PCR GFX, se digirió con enzimas de restricción y se clonó en el vector de expresión de mamíferos utilizando el kit de ligación rápida de

ADN. La reacción de ligación se transformó en células XL10 Gold Ultracompetent y las colonias se seleccionaron para la producción de ADN usando el kit Endofree Plasmid maxi. El análisis de secuencia posterior fue realizado por MWG Eurofins, Alemania. Se confirmó que el clon era el receptor hGLP-2 (1-33), variante de empalme rs17681684.

Se transfectaron células HEK293 utilizando el procedimiento de transfección Lipofectamine PLUS. El día antes de la transfección, se sembraron células HEK293 en dos matraces T75 a una densidad de 2×10^6 células/matraz T75 en medio de cultivo celular sin antibióticos. El día de la transfección, las células se lavaron con 1 x DPBS y el medio se reemplazó con Optimem a un volumen de 5 ml/matraz T75 antes de agregar los complejos de Lipofectamina-plásmido suavemente a las células en matraces T75 y se reemplazó con el medio de crecimiento después de 3 horas y nuevamente a medio de crecimiento suplementado con 500 $\mu\text{g/ml}$ de G418 después de 24 horas. Después de 4 semanas en la selección de G418, los clones se seleccionaron y probaron en un ensayo de potencia de receptor de GLP-2 funcional como se describe a continuación. Se seleccionó un clon para su uso en perfilado de compuestos.

Ensayos de potencia de los receptores GLP-1R y GLP-2

El ensayo cAMP AlphaScreen® de Perkin Elmer se usó para cuantificar la respuesta de cAMP a la activación de los receptores GLP1 y GLP2, respectivamente. La exendina-4 se usó como compuesto de referencia para la activación del receptor GLP-1 y Teduglutida como compuesto de referencia para la activación del receptor GLP-2. Los datos de los compuestos de prueba que provocaron un aumento en el nivel intracelular de cAMP se normalizaron con respecto al control positivo y negativo (vehículo) para calcular la EC_{50} y la respuesta máxima de la curva de respuesta de concentración. Los resultados se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Mediciones de EC_{50}

Compuesto	EC_{50} GLP-1 (nM)	EC_{50} GLP-2 (nM)
Teduglutida	39	0,027
Liraglutida	0,029	N/A
A	0,490	0,083
B	3,900	0,280
1	0,630	0,350
2	0,130	0,250

5	3	0,042	0,330
	4	0,660	0,087
	5	0,170	0,063
	6	0,058	0,120
	7	0,920	0,019
10	8	0,220	0,039
	9	0,056	0,056
	10	1,800	0,087
	11	0,320	0,085
	12	0,140	0,110
15	13	2,200	0,099
	14	0,570	0,086
	15	0,250	0,160
	16	0,073	0,680
	17	0,900	0,330
20	18	0,190	0,210
	19	0,066	0,230
	20	0,550	0,370
	21	1,800	0,270
	22	0,230	0,200
25	23	0,130	0,240
	24	0,210	0,170
	25	0,094	0,330
	26	0,290	0,590
	27	0,450	1,100
30	28	0,360	0,510
	29	0,310	0,290
	30	0,310	0,380
	31	0,270	0,240
	32	0,380	0,460
	33	0,850	0,072
	34	0,280	0,130
	35	0,099	0,300
	36	0,320	3,200
	38	0,250	0,890
	39	0,044	0,980
	40	0,074	0,500
	41	0,048	0,620
	42	0,067	0,330
	43	0,096	0,150
	44	0,063	0,140
	45	1,400	0,360
	46	0,260	0,380
	47	0,440	0,048
	48	0,470	0,054
	49	0,270	0,044
	50	0,310	0,056

5

10

15

51	0,020	0,180
52	0,020	0,075
53	0,076	0,240
54	0,034	0,990
55	0,110	0,780
56	0,033	0,076
57	0,093	0,083
58	0,089	0,090
59	0,088	0,110
60	0,097	0,074
61	0,130	0,200
62	0,270	0,150
63	0,310	0,170
64	0,490	0,200
65	0,130	0,350
66	0,650	0,180
67	0,160	0,220
68	0,084	0,100

N/A = sin actividad detectable

Ejemplo 3: Evaluación de la solubilidad

Se preparó una solución madre del péptido de prueba (2 mg/ml; determinada por la cantidad pesada de péptido) en agua desmineralizada ajustada a pH 2,5 con HCl, y se diluyeron alícuotas 1:1 en tampón de acetato 100 mM (pH 4,0 y pH 5,0), tampón de histidina 100 mM (pH 6,0 y pH 7,0) y tampón fosfato 100 mM (pH 6,0, pH 7,0 y pH 7,5), respectivamente, y se cargaron en una microplaca UV de 96 pocillos estándar, 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 la absorbancia, que se precalentó a temperatura ambiente (generalmente a 25 °C). El criterio de absorbancia de turbidez para una solubilidad de péptido de ≥ 1 mg/ml fue una absorbancia a 325 nm de $\leq 0,025$ unidades de absorbancia (que es de 5 a 6 veces la desviación estándar de 8 muestras de tampón en una placa). Los datos de solubilidad para los péptidos de la invención se muestran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3. Datos de solubilidad

Cdp.	Tampón Acetato pH 4	Tampón Acetato pH 5	Tampón Histidina pH 6	Tampón Histidina pH 7	Tampón Fosfato pH 6	Tampón Fosfato pH 7	Tampón Fosfato pH 7,5
Tedu-glutida	II	II	II	SS	II	II	SS
17	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
18	II	II	SS	SS	SS	SS	SS

19	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
20	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
22	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
23	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
24	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
25	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
26	SS	II	II	SS	II	SS	SS
27	II	II	SS	SS	SS	SS	SS
28	II	II	SS	SS	SS	SS	SS

*SS indica solubilidad ≥ 1mg/ml

**II indica solubilidad <1 mg/ml

Ejemplo 4: Estabilidad química

Las muestras de cada péptido de prueba se disolvieron en agua MilliQ™ y el pH de la solución se ajustó a pH 6, 7, 7,5 o 9 utilizando HCl o NaOH. La concentración final de péptido fue de 0,2 mg/ml. Las muestras se colocaron en viales de vidrio y se incubaron a 40 °C. Las muestras se analizaron por RP-HPLC en una columna C18 con elución en gradiente utilizando un sistema de eluyente acetonitrilo/TFA/agua. El porcentaje de área (%-área) del pico principal después del tiempo de incubación T = t (relativo al tiempo T = 0) se determinó mediante espectroscopia UV a 220 nm.

La pureza se determinó primero de la siguiente manera:

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

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

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 después de la incubación de 14 días (en forma de valores de pureza normalizados) se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de estabilidad química

Compuesto	Estabilidad normalizada pH 6	Estabilidad normalizada pH 7
Teduglutida		
A	C	B
B	A	A
18	A	A
19	A	A
22	A	B
23	A	B
24	B	A

5

25		A
26		A
28		A
29	A	B
30		A
31	A	A
2	A	A
5	A	A
11		A
14		A
53		A
42		A
55		A
58		A
67		A
68		A
32		A
33		A
34		A

10

15

Clave: A -> 90% de estabilidad normalizada; B -> 80% de estabilidad; C -< 80% de estabilidad normalizada.

Ejemplo 5: Efecto sobre la glucosa en ayunas y el peso intestinal en ratones normales

20

Se usaron ratones macho C57BL/6J normales alimentados con comida rápida. Los ratones se mantuvieron en condiciones de alojamiento estándar, luz, temperatura y sala controlada por humedad (12:12 h ciclo de luz-oscuridad, con luces encendidas a las 06.00-18.00 h; 20-22 °C; 50-80% de humedad relativa). Cada grupo de dosificación consistió en 6 animales. Los ratones se dosificaron una vez al día con 100 nmol/kg con los compuestos de ensayo o el vehículo durante 4 días mediante administración subcutánea.

25

30

En el día 0, los ratones se mantuvieron en ayunas y se midieron los niveles de glucosa en sangre después de una única inyección subcutánea con péptidos. Los animales se sacrificaron 24 horas después de la dosificación final en el día 3, y se midieron los pesos húmedos del intestino delgado.

Todos los compuestos de prueba (100 nmol/kg) redujeron los niveles de glucosa en sangre en ayunas en comparación con el grupo de vehículo (Tabla 5).

Todos los compuestos de ensayo (100 nmol/kg) aumentaron el peso húmedo del intestino delgado en comparación con los ratones tratados con vehículo (Tabla 5).

Tabla 5. Efectos sobre los niveles de glucosa en sangre en ayunas y el peso del intestino delgado

	Tratamiento	Glucosa en sangre en ayunas (mM)	Peso húmedo del intestino delgado (g)
5	Vehículo	8,99	0,80
	Cpd. 18	5,26	1,37
	Cpd. 48	5,08	1,41
	Cpd. 50	5,57	1,43
	Cpd. 5	4,60	1,35
10	Cpd. 8	5,28	1,27
	Cpd. 9	4,98	1,11
	Cpd. 52	4,69	1,09

15

20

25

30