

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente Fórmula (AI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-A11-A12-A13-L-D-K-A17-A-Q-A20-E-F-V-K-W-L-L-K-A29-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K Fórmula (AI);

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe;

A11 es Aib o Ala;

A12 es Ala, Ile, Lys, Phe o Pya(4);

A13 es Aib, Cha, Leu, α MePhe o α MeTyr;

A17 es Gln o Ile;

A20 es Ala o Ser;

A29 es Gln o Gly,

1, 2, 3 o 4 K, que están seleccionadas del grupo que consiste en la K en la posición 16, la K en la posición 24, la K en la posición 28 y la K en la posición 40, están químicamente modificadas mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z, en donde cada a es independientemente un entero desde 0 a 5, cada b es independientemente un entero desde 0 a 5, y cada c es independientemente un entero desde 10 a 24, en donde Z está independientemente seleccionado del grupo que consiste en -CH₃, ácidos carboxílicos o bioisómeros de ácidos carboxílicos, fosfonatos o sulfonatos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A11 es Aib; y/o

A12 es Ile; y/o

A13 es Aib; y/o

A17 es Gln; y/o

A20 es Ala; y/o

A29 es Gly; y/o

a está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, b está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, y c está

independientemente seleccionado de un entero de 12 a 22; preferiblemente $\underline{c}$ está independientemente seleccionado de 4, 16, 18 o 20.

3. Un compuesto de la siguiente Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K Fórmula (I);

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; 1, 2, 3 o 4 K, que están seleccionadas del grupo que consiste en la K en la posición 16, la K en la posición 24, la K en la posición 28 y la K en la posición 40, están químicamente modificadas mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z, en donde cada $\underline{a}$ es independientemente un entero desde 0 a 5, cada $\underline{b}$ es independientemente un entero desde 0 a 5, y cada $\underline{c}$ es independientemente un entero desde 10 a 24, en donde Z está independientemente seleccionado del grupo que consiste en -CH₃, ácidos carboxílicos o bioisómeros de ácidos carboxílicos, fosfonatos o sulfonatos; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto es

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; 1 o 2 K, que están seleccionadas del grupo que consiste en la K en la posición 16, la K en la posición 24, la K en la posición 28 y la K en la posición 40, están químicamente modificadas mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-Z, en donde Z está independientemente seleccionado del grupo que consiste en -CH₃, ácidos carboxílicos o bioisómeros de ácidos carboxílicos, fosfonatos o sulfonatos, preferiblemente -CO₂H, cada $\underline{a}$ es independientemente un entero desde 0 a 5, cada $\underline{b}$ es independientemente un entero desde 0 a 5, y cada $\underline{c}$ es independientemente un entero desde 10 a 22; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

la K en la posición 16 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ -Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H; o

la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 40 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

la K en la posición 24 y la K en la posición 28 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 16 y la K en la posición 24 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 16 y la K en la posición 28 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 16 y la K en la posición 40 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 24 y la K en la posición 40 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$; o

la K en la posición 28 y la K en la posición 40 están químicamente modificadas con dos cadenas modificadoras mediante conjugación de los ϵ -aminos de las cadenas laterales de las K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_a-(\gamma\text{-Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde

a está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, b está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, y c está independientemente seleccionado de un entero de 12 a 22; preferiblemente c está independientemente seleccionado de 4, 16, 18 o 20; y/o

Z es -CO₂H.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K Fórmula (I);

en donde X₁ es Aib; X₂ es αMePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε-amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H, en donde a está independientemente seleccionado de un entero de 0 a 5, b está independientemente seleccionado de un entero de 0 a 5, y c está independientemente seleccionado de un entero de 10 a 24; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K Fórmula (I);

en donde X₁ es Aib; X₂ es αMePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ε-amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γ-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H, en donde a está independientemente seleccionado de un entero de 0 a 5, b está independientemente seleccionado de un entero de 0 a 5, y c está independientemente seleccionado de un entero de 10 a 24; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en donde

a está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, b está independientemente seleccionado de un entero de 1, 2, 3, 4 o 5, y c está independientemente seleccionado de un entero de 12 a 22; preferiblemente c está independientemente seleccionado de 4, 16, 18 o 20.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X_1 es Aib; X_2 es α MePhe; X_3 es Aib; X_4 es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_2-(\gamma\text{-Glu})_1\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO}_2\text{H}$; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:7); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X_1 es Aib; X_2 es α MePhe; X_3 es Aib; X_4 es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_2-(\gamma\text{-Glu})_1\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO}_2\text{H}$; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:13); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X_1 es Aib; X_2 es α MePhe; X_3 es Aib; X_4 es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_2-(\gamma\text{-Glu})_1\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO}_2\text{H}$; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:14); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X_1 es Aib; X_2 es α MePhe; X_3 es Aib; X_4 es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_2-(\gamma\text{-Glu})_3\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO}_2\text{H}$; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:15); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X_1 es Aib; X_2 es α MePhe; X_3 es Aib; X_4 es Aib; la K en la posición 24 está químicamente modificada mediante conjugación del ε -amino de la cadena lateral de la K con $[(2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi})\text{-acetil}]_3-(\gamma\text{-Glu})_1\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO}_2\text{H}$; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:16); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:8); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:17); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)₃-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:18); o

Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

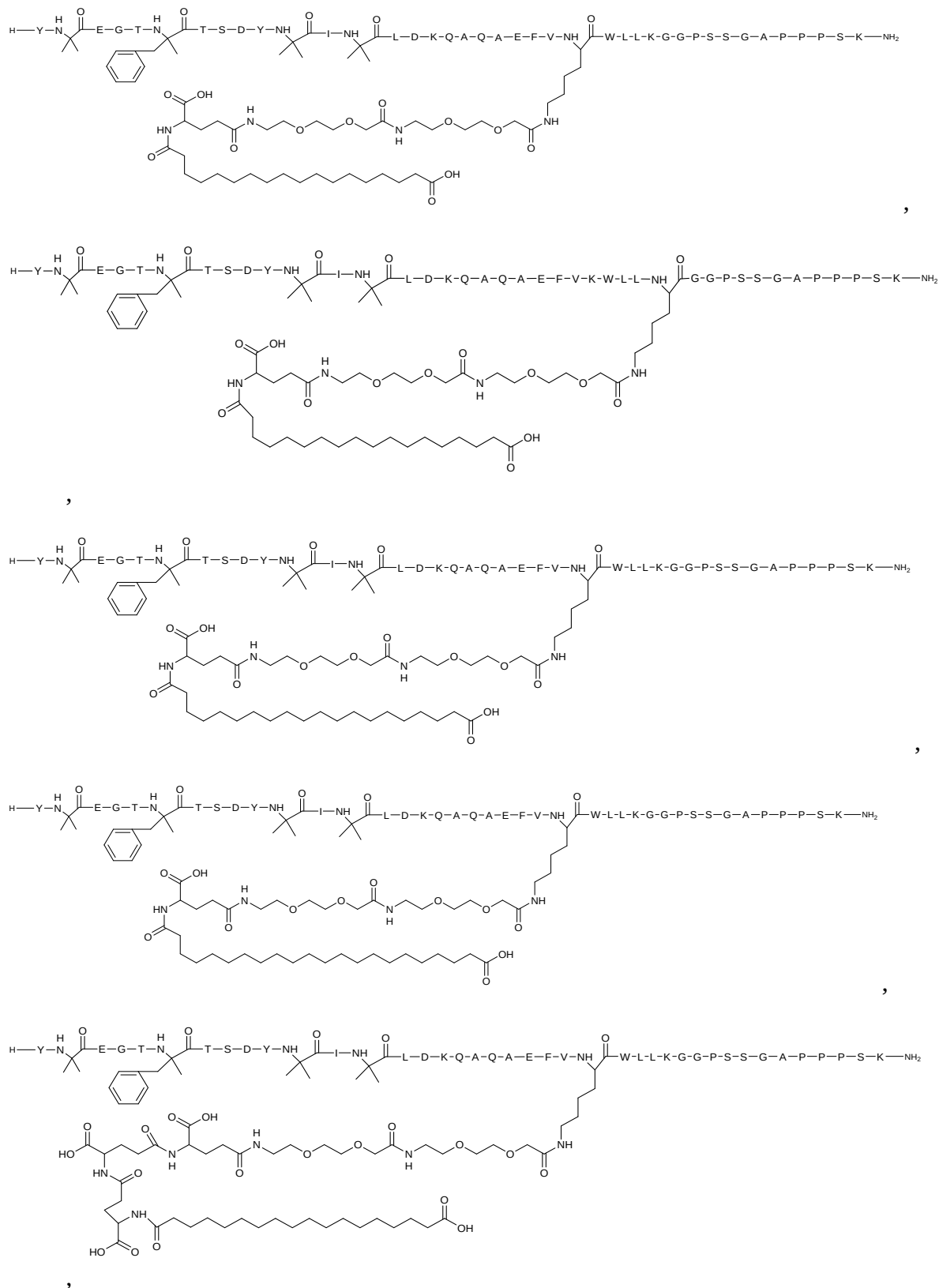
en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₃-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H; y el aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:19); o

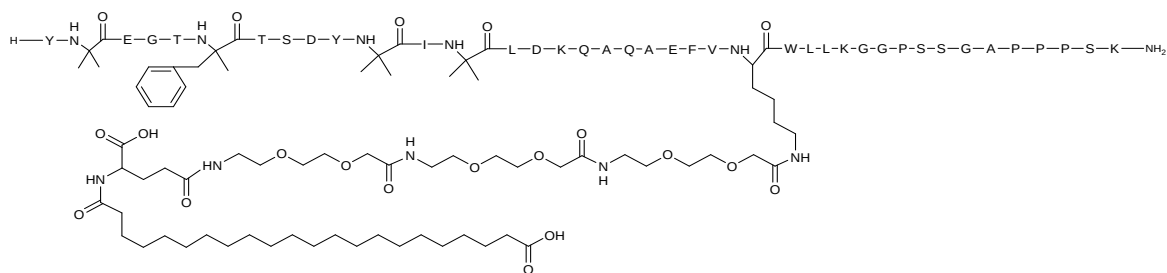
Y-X₁-E-G-T-X₂-T-S-D-Y-X₃-I-X₄-L-D-K-Q-A-Q-A-E-F-V-K-W-L-L-K-G-G-P-S-S
-G-A-P-P-P-S-K;

en donde X₁ es Aib; X₂ es α MePhe; X₃ es Aib; X₄ es Aib; la K en la posición 28 está químicamente modificada mediante conjugación del ϵ -amino de la cadena lateral de la K con ([2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₃-(γ -Glu)₁-CO-(CH₂)₂₀-CO₂H; y el

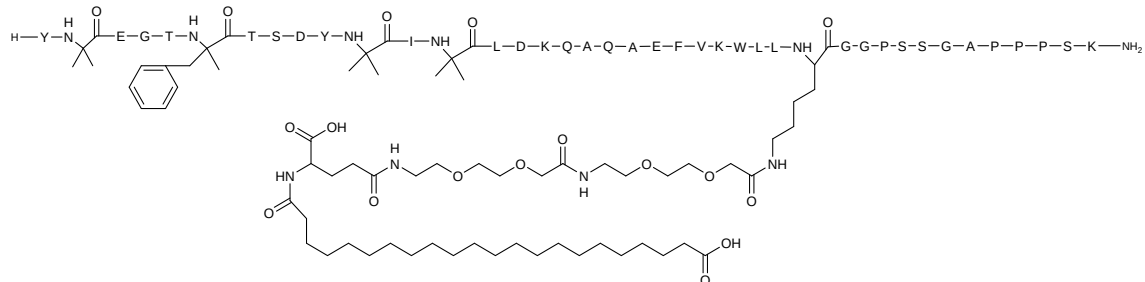
aminoácido C-terminal está amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO:20).

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto es

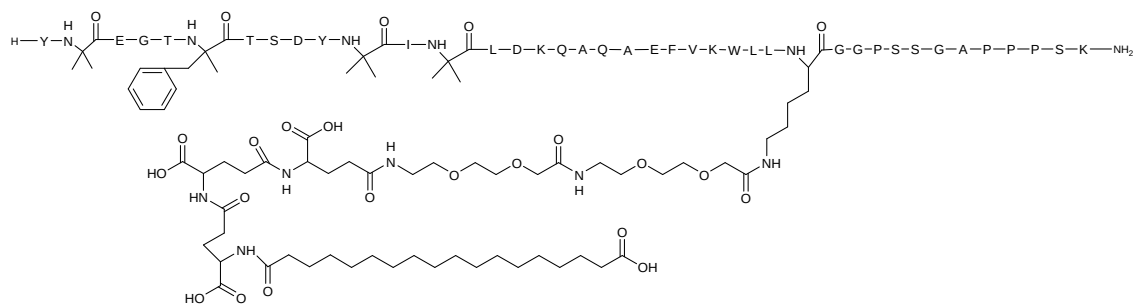




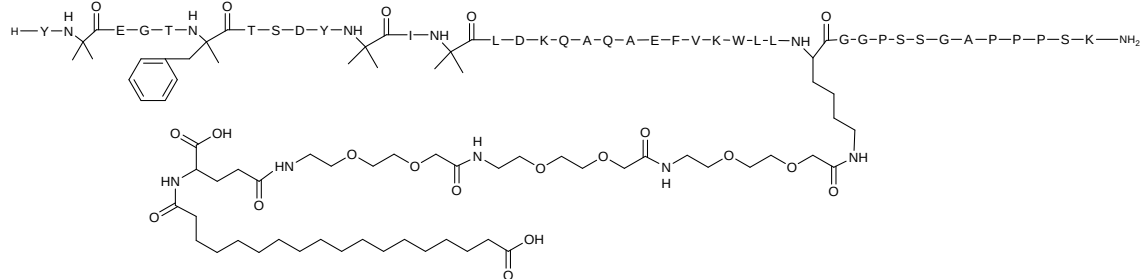
,



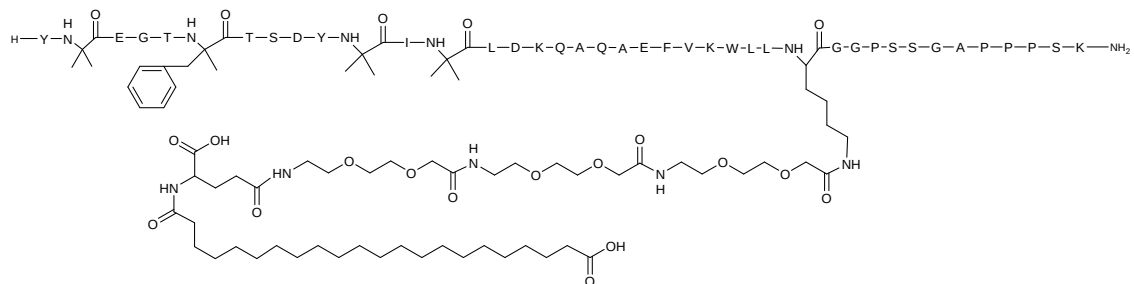
,



,



,



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus de Tipo I, diabetes mellitus de Tipo II, obesidad, hipertensión, Síndrome X, dislipidemia, deterioro cognitivo, aterosclerosis, infarto del miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otras enfermedades cardiovasculares, ataque cerebral, síndrome inflamatorio intestinal, dispepsia y úlceras gástricas.
15. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para demorar o prevenir el desarrollo de la enfermedad diabetes mellitus de Tipo II.
16. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para reducir la ingesta de alimento, reducir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y el volumen de las células β , y/o restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células β .
17. Un método para tratar diabetes mellitus de Tipo II, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de acuerdo con la reivindicación 13.