

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 335**

51 Int. Cl.:  
**C07K 14/605** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04814251 .7**
- 96 Fecha de presentación: **15.12.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1711523**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Análogos de GLP-1**

30 Prioridad:  
**16.12.2003 US 529822 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.12.2012**

73 Titular/es:  
**IPSEN PHARMA (100.0%)  
65 QUAI GEORGES GORSE  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:  
**DONG, ZHENG-XIN**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 393 335 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Análogos de GLP-1

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se dirige a análogos peptídicos del péptido 1 similar al glucagón, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos de uso de tales análogos para tratar mamíferos y a composiciones farmacéuticas útiles para ello que comprenden dichos análogos.

10 El péptido 1 similar al glucagón-(7-36)-amida (GLP-1) se sintetiza en las células L intestinales mediante procesamiento post-traducciona específico de tejido del precursor de glucagón preproglucagón (Varndell, J.M., et al., J. Histochem Cytochem, 1985:33:1080-6) y se libera a la circulación en respuesta a una comida. La concentración plasmática de GLP-1 se eleva desde un nivel en ayunas de aproximadamente 15 pmol/L hasta un nivel postprandial máximo de 40 pmol/L. Se ha demostrado que, para una elevación dada de la concentración de glucosa plasmática, el incremento de la insulina plasmática es aproximadamente tres veces mayor cuando la glucosa se administra oralmente, en comparación con intravenosamente (Kreymann, B., et al., Lancet 1987:2, 1300-4). Esta potenciación alimentaria de la liberación de insulina, conocida como el efecto incretina, es principalmente humoral, y ahora se cree que GLP-1 es la incretina fisiológica más potente en seres humanos. Además del efecto insulínico, GLP-1 inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico (Wettergren A., et al., Dig Dis Sci 1993:38:665-73) y puede aumentar la eliminación de glucosa periférica (D'Alessio, D.A. et al., J. Clin Invest 1994:93:2293-6).

20 En 1994, se sugirió el potencial terapéutico de GLP-1 tras la observación de que una única dosis subcutánea (s/c) de GLP-1 podía normalizar completamente los niveles de glucosa postprandiales en pacientes con diabetes mellitus no insulínica (NIDDM) (Gutniak, M.K., et al., Diabetes Care 1994:17:1039-44). Se creyó que este efecto estaba mediado por una liberación incrementada de insulina y por una reducción de la secreción de glucagón. Además, se ha demostrado que una infusión intravenosa de GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico postprandial en pacientes con NIDDM (Williams, B., et al., J. Clin Endo Metab 1996:81:327-32). A diferencia de las sulfonilureas, la acción insulínica de GLP-1 depende de la concentración de glucosa plasmática (Holz, G.G. 4º, et al., Nature 1993:361:362-5). Así, la pérdida de la liberación de insulina mediada por GLP-1 a una concentración baja de glucosa plasmática protege contra la hipoglucemia grave. Esta combinación de acciones proporciona a GLP-1 ventajas terapéuticas potenciales únicas sobre otros agentes usados actualmente para tratar la NIDDM.

30 Numerosos estudios han demostrado que cuando se administra a sujetos sanos, GLP-1 influye de manera potente en los niveles glucémicos, así como en las concentraciones de insulina y glucagón (Orskov, C, Diabetologia 35:701-711, 1992; Holst, J.J., et al., Potential of GLP-1 in diabetes management in Glucagon III, Handbook of Experimental Pharmacology, Lefebvre PJ, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, págs. 311-326), cuyos efectos dependen de la glucosa (Kreymann, B., et al., Lancet ii:1300-1304, 1987; Weir, G.C., et al., Diabetes 38:338-342, 1989). Además, también es eficaz en pacientes con diabetes (Gutniak, M., N. Engl J Med 226:1316-1322, 1992; Nathan, D.M., et al., Diabetes Care 15:270-276, 1992), normalizando los niveles de glucemia en sujetos diabéticos de tipo 2 (Nauck, M.A., et al., Diabetologia 36:741-744, 1993), y mejorando el control glucémico en los pacientes de tipo 1 (Creutzfeldt, W.O., et al., Diabetes Care 19:580-586, 1996), lo que aumenta la posibilidad de su uso como agente terapéutico.

40 GLP-1 es, sin embargo, metabólicamente inestable, y tiene una semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de solamente 1-2 min *in vivo*. El GLP-1 administrado de manera exógena también se degrada rápidamente (Deacon, C.F., et al., Diabetes 44:1126-1131, 1995). Esta inestabilidad metabólica limita el potencial terapéutico de GLP-1 nativo. Por lo tanto, existe la necesidad de análogos de GLP-1 que sean más activos y/o más estables metabólicamente que el GLP-1 nativo.

45 El documento WO 00/34331 describe análogos peptídicos del péptido 1 similar al glucagón y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con métodos de uso de tales análogos para tratar mamíferos y composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos que son útiles en los métodos de tratamiento.

El documento WO 99/43706 describe derivados de análogos del péptido 1 similar al glucagón que tienen un sustituyente lipófilo. Se informa que los derivados tienen un perfil de acción prolongado.

50 El documento WO 2004/074315 se publicó después de la presente fecha de presentación, pero tiene una prioridad y fechas de presentación respectivas anteriores a la presente solicitud, y por lo tanto se halla dentro de los términos del Art. 54(3) EPC. El documento describe análogos peptídicos del péptido 1 similar al glucagón y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con métodos de uso de tales análogos para tratar mamíferos y composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos que son útiles en los métodos de tratamiento.

55 Dong et al, "Glucagon-like peptide 1 analogs with significantly improved *in vivo* activity", en "Peptides: The Wave of the Future, Proceedings of the Second International and the Seventeenth American Peptide Symposium", San Diego CA, EE.UU., 9 de junio de 2001, páginas 670-671, ISBN 978-0-9715560-0-3, informa de análogos del péptido 1 similar al glucagón que tienen una semivida plasmática mejorada y una actividad *in vivo* aumentada.

Sumario de la Invención

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la fórmula:

- (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Pro<sup>37</sup>, Ser<sup>38,39</sup>)hGLP-1(7-39)-NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Asn<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)-NH<sub>2</sub>;
- 5 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Ser<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- 10 (Aib<sup>8,35,37</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- 15 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- 20 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- 25 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>32</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37,38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>; o
- (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 35 También se describe un método para generar un efecto agonista en un receptor de GLP-1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

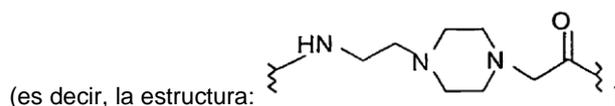
- 40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, obesidad, glucagonomas, trastornos secretores de las vías respiratorias, trastorno metabólico, artritis, osteoporosis,

5 enfermedad del sistema nervioso central, reestenosis, enfermedad neurodegenerativa, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar, hipertensión, tratamiento de la disnea (Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2004/0235726 A1) y los trastornos en los que se desea la reducción de la ingesta de alimentos, hipoglucemia y síndrome de malabsorción asociado a gastrectomía o resección del intestino delgado, en un sujeto que lo necesita. Una realización preferida es aquella en la que la enfermedad que se trata es diabetes Tipo I o diabetes Tipo II.

10 Con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (p.ej. Ala) de aminoácidos de esta descripción representan la estructura de  $\text{-NH-CH(R)-CO-}$ , en la que R y R' es cada uno, independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p.ej., R =  $\text{CH}_3$  y R' = H para Ala) o R y R' pueden estar unidos para formar un sistema de anillo. Para el aminoácido N-terminal, la abreviatura representa la estructura de  $\text{=N-C(R)(R')-CO-}$ , en la que "=" representa el enlace a H u otro grupo terminal como se especifica en la secuencia peptídica proporcionada.

La solicitud puede emplear las siguientes abreviaturas comprendidas normalmente:

Abu	ácido $\alpha$ -aminobutírico
Acc	ácido 1-amino-1-cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_9$ )-carboxílico
A3c	ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico
A4c	ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico
A5c	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico
A6c	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico
Act	4-amino-4-carboxitetrahidropirano
Ado	ácido 12-aminododecanoico
Aec	4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina



Aib	ácido $\alpha$ -aminoisobutírico
Aic	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico
Ala o A	alanina
$\beta$ -Ala	beta-alanina
Amp	4-amino-fenilalanina;
Apc	4-amino-4-carboxipiperidina
Arg o R	arginina
hArg	homoarginina
Asn o N	asparagina
Asp o D	ácido aspártico
Aun	ácido 11-aminoundecanoico
Ava	ácido 5-aminovalérico
Cha	$\beta$ -ciclohexilalanina
Dhp	3,4-deshidroprolina
Dmt	ácido 5,5-dimetiltiazolidin-4-carboxílico
Gaba	ácido $\gamma$ -aminobutírico

## ES 2 393 335 T3

Gln o Q	glutamina
Glu o E	ácido glutámico
Gly o G	glicina
His o H	histidina
4Hppa	ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico
3Hppa	ácido 3-(3-hidroxifenil)propiónico
3Hyp	trans-3-hidroxi-L-prolina (es decir, ácido (2S, 3S)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico)
4Hyp	4-hidroxiprolina (es decir, ácido (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico)
Ile o I	isoleucina
Leu o L	leucina
Lys o K	lisina
1Nal	$\beta$ -(1-naftil)alanina
2Nal	$\beta$ -(2-naftil)alanina
Nle	norleucina
N-Me-Ala	N-metil-alanina;
N-Me-Asp	ácido N-metil-aspártico
N-Me-Glu	ácido N-metil-glutámico;
N-Me-Gly	N-metil-glicina;
Nva	norvalina
Orn	ornitina
Paa	ácido trans-3-(3-piridil) acrílico;
2Pal	$\beta$ -(2-piridinil)alanina
3Pal	$\beta$ -(3-piridinil)alanina
4Pal	$\beta$ -(4-piridinil)alanina
Phe o F	fenilalanina
(3,4,5F)Phe	3,4,5-trifluorofenilalanina
(2,3,4,5,6)Phe	2,3,4,5,6-pentafluorofenilalanina
Pip	ácido piperídico
Pro o P	prolina
Pta	ácido (4-piridiltio) acético;
Ser o S	serina
Thr o T	treonina
Tle	terc-leucina
Tma-His	N,N-tetrametilamidino-histidina;
Trp o W	triptófano
Tyr o Y	tirosina

Ura	ácido urocánico.
Val o V	valina

Otras abreviaturas que se pueden usar en la presente memoria se definen como sigue:

2BrZ	2-bromobenciloxycarbonilo
2ClZ	2-clorobenciloxycarbonilo
Boc:	terc-butiloxycarbonilo
Bzl:	bencilo
DCM	diclorometano
DIC:	N, N-diisopropilcarbodiimida
DIEA:	diisopropiletil amina
Dmba:	4-{N-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-amino} bencilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DNP:	2,4-dinitrofenilo
Fm	formilo
Fmoc:	9-Fluorenilmetiloxycarbonilo
HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
cHex	ciclohexilo
HF	fluoruro de hidrógeno,
HOAT:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt:	1-hidroxi-benzotriazol
Mmt:	4-metoxitritilo
NMP:	N-metilpirrolidona
OcHex	O-ciclohexilo
resina PAM	resina de 4-hidroximetilfenilacetamidometilo
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo
tBu:	terc-butilo
TIS:	triisopropilsilano
TOS:	tosilo
trt	tritilo
TFA:	ácido trifluoro acético
TFFH:	hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformidinio
Xan	xantilo
Z:	benciloxycarbonilo

Las secuencias de referencia siguientes se mencionan también en la presente memoria:

- (A5c<sup>8</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-fluoro-4-hidroxifenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((4-imidazol-carbonil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 5 ((3-(3-hidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-fenil-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((4-nitrofenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-cloro-4-hidroxifenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((4-hidroxifenilacetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 10 ((3-(4-aminofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-(4-nitrofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-(2-hidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((3-(3,4-difluorofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 ((4-aminofenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>  
 15 ((3-(2,4-dihidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

Un péptido descrito en la presente memoria se indica también en la presente memoria mediante otro formato, p.ej., (A5c<sup>8</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>; con los aminoácidos sustituidos de la secuencia natural colocados entre los primeros paréntesis (p.ej., A5c<sup>8</sup> para Ala<sup>8</sup> en hGLP-1). La abreviatura GLP-1 significa péptido 1 similar al glucagón; hGLP-1 significa péptido 1 similar al glucagón humano. Los números entre los paréntesis se refieren al número de aminoácidos presentes en el péptido (p.ej., hGLP-1 (7-36) es los aminoácidos 7 a 36 de la secuencia peptídica para GLP-1 humano). La secuencia de hGLP-1(7-37) se enumera en Mojsov, S., Int. J. Peptide Protein Res., 40, 1992, págs. 333-342. La denominación "NH<sub>2</sub>" en hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> indica que el extremo C-terminal del péptido está amidado. hGLP-1 (7-36) significa que el extremo C-terminal es el ácido libre. En hGLP-1 (7-38), los residuos de las posiciones 37 y 38 son Gly y Arg, respectivamente.

#### 25 Descripción Detallada

Los péptidos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante síntesis de péptidos en fase sólida estándar. Véase, p.ej., Stewart, J.M., et al., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2<sup>a</sup> ed. 1984).

En la síntesis de un análogo de GLP-1 que contiene A5c, A6c, y/o Aib, el tiempo de acoplamiento es de 2 hrs para estos residuos y el residuo inmediatamente posterior a ellos.

30 Los péptidos se pueden proporcionar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero sin limitación, las formadas con ácidos orgánicos (p.ej., ácido acético, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluenosulfónico, o pamoico), ácidos inorgánicos (p.ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico), y ácidos poliméricos (p.ej., ácido tánico, carboximetil celulosa, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), o copolímeros de poli(ácido láctico-glicólico)). Un método típico para producir  
 35 una sal de un péptido de la presente invención se conoce bien en la técnica, y se puede llevar a cabo mediante métodos habituales de intercambio salino. Por lo tanto, la sal de TFA de un péptido de la presente invención (la sal de TFA es el resultado de la purificación del péptido mediante el uso de HPLC preparativa, eluyendo con TFA que contiene disoluciones tampón) se puede convertir en otra sal, tal como una sal de acetato, disolviendo el péptido en una cantidad pequeña de disolución acuosa de ácido acético 0,25 N. La disolución resultante se aplica en una  
 40 columna de HPLC semi-prep (Zorbax, 300 SB, C-8). La columna se eluye con (1) disolución acuosa de acetato amónico 0,1 N durante 0,5 hrs, (2) disolución acuosa de ácido acético 0,25 N durante 0,5 hrs y (3) un gradiente lineal (20% al 100% de la disolución B a lo largo de 30 min) a un caudal de 4 ml/min (la disolución A es disolución acuosa de ácido acético 0,25 N; la disolución B es ácido acético 0,25 N en acetonitrilo/agua, 80:20). Las fracciones que contienen el péptido se recogen y se liofilizan hasta sequedad.

45 Como saben los expertos en la técnica, los usos conocidos y potenciales de GLP-1 son variados y muy numerosos (Véase, Todd, J.F., et al., Clinical Science, 1998, 95, págs. 325-329; y Todd, J.F. et al., European Journal of Clinical Investigation, 1997, 27, págs. 533-536). Así, la administración de los compuestos de esta invención con el fin de generar un efecto agonista puede tener los mismos efectos y usos que el propio GLP-1. Estos usos variados de GLP-1 se pueden resumir como sigue, en el tratamiento de: diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, obesidad,  
 50 glucagonomas, trastornos secretores de las vías respiratorias, trastorno metabólico, artritis, osteoporosis,

enfermedades del sistema nervioso central, reestenosis, enfermedades neurodegenerativas, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar, hipertensión, tratamiento de la disnea (Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2004/0235726 A1), y los trastornos en los que se desea la reducción de la ingesta de alimentos. Los análogos de GLP-1 de la presente invención que provocan un efecto antagonista en un sujeto se pueden usar para tratar lo siguiente: hipoglucemia y síndrome de malabsorción asociado a gastrectomía o resección del intestino delgado.

Por lo tanto, la presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos uno de los compuestos de la invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis de ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede variar; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea la correcta para obtener una forma farmacéutica adecuada. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, y de la duración del tratamiento. En general, una dosis eficaz para las actividades de esta invención está en el intervalo de  $1 \times 10^{-7}$  a 200 mg/kg/día, preferiblemente  $1 \times 10^{-4}$  a 100 mg/kg/día, que se pueden administrar en forma de una única dosis o dividida en múltiples dosis.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar mediante las vías de administración oral, parenteral (p.ej., inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se puede formular con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas farmacéuticas adecuadas para cada vía de administración.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender además, como es práctica habitual, sustancias adicionales diferentes tales como diluyentes inertes, p.ej., agentes lubricantes tales como estearato magnésico. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender además agentes tamponadores. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar además con revestimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, sin limitación, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, y similares, que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua. Además de tales diluyentes inertes, las composiciones pueden incluir además adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones según esta invención para administración parenteral incluyen, sin limitación, disoluciones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas estériles, y similares. Los ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propileno glicol, polietileno glicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Tales formas farmacéuticas pueden contener además adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones, o calentando las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden contener, además de la sustancia activa, excipientes tales como manteca de cacao o una cera de supositorio.

Las composiciones para administración nasal o sublingual se preparan también con excipientes habituales muy conocidos en la técnica.

Además, se puede administrar un compuesto de esta invención en una composición de liberación sostenida tal como las descritas en las siguientes patentes y solicitudes de patente. La Patente de EE.UU. N° 5.672.659 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. La Patente de EE.UU. N° 5.595.760 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. La Patente de EE.UU. N° 5.821.221 describe composiciones poliméricas de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y quitosano. La Patente de EE.UU. N° 5.916.883 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina. La Publicación PCT WO99/38536 describe composiciones absorbibles de liberación sostenida de un agente bioactivo. La Publicación PCT WO00/04916 describe un procedimiento para producir micropartículas que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido en un proceso aceite en agua. La Publicación PCT WO00/09166 describe complejos que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido y un polímero fosforilado. La Publicación PCT WO00/25826 describe complejos que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido y un polímero que alberga una lactona no polimerizable.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comprende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

5 Los ejemplos siguientes describen métodos sintéticos para producir los péptidos descritos en la presente memoria, y dichos métodos son muy conocidos para los expertos en la técnica. Otros métodos también son conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera. Boc-βAla-OH, Boc-D-Arg(Tos)-OH y Boc-D-Asp(OcHex) se adquirieron de Nova Biochem, San Diego, California. Boc-Aun-OH se adquirió de Bachem, King of Prussia, PA. Boc-Ava-OH y Boc-Ado-OH se adquirieron de Chem-Impex International, Wood Dale, IL. Boc-Nal-OH se adquirió de Synthetech, Inc. Albany, OR.

#### Ejemplo de Referencia 1

((3-fluoro-4-hidroxifenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

15 El péptido del título, también denominado en la presente memoria ((3F, 4HO)-fenilacetil<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>; se sintetizó en un sintetizador de péptidos de Applied Biosystems modelo 433A (Foster City, CA) mediante el uso de la química de Fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Se usó una resina Rink Amida-4-metilbencilhidrilamina (MBHA) (Novabiochem., San Diego, CA) con sustitución de 0,66 mmol/g. Los aminoácidos Fmoc (AnaSpec, San Jose, CA) usados fueron Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, y Fmoc-Val-OH. El último residuo acoplado a la resina fue ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilacético (Aldrich, Milwaukee, Wi.). La síntesis se llevó a cabo a una escala de 0,1 mmol. Los grupos Fmoc se eliminaron mediante tratamiento con un 20% de piperidina en N-metilpirrolidona (NMP) durante 30 min. En cada etapa de acoplamiento, el aminoácido Fmoc (3 eq, 0,3 mmol) se pre-activó primero en 2 ml de disolución 0,45 M de hexafluorofosfato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,2,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol (HBTU/HOBT) en NMP. Se añadió a la resina este éster de aminoácido activado, 1 ml de diisopropiltilamina (DIEA) y 1 ml de NMP. El sintetizador de péptidos ABI 433A se programó para llevar a cabo el siguiente ciclo de reacción: (1) lavado con NMP, (2) eliminación del grupo protector Fmoc con un 20% de piperidina en NMP durante 30 min, (3) lavado con NMP, (4) acoplamiento con aminoácido Fmoc pre-activado durante 1 h. La resina se acopló sucesivamente según la secuencia del péptido del título. Después de haber construido la cadena peptídica, la resina se lavó completamente mediante el uso de N,N-dimetilformamida (DMF) y diclorometano (DCM).

30 Al final de la construcción de la cadena péptica, el péptido-resina se transfirió a un recipiente de reacción en un agitador y se trató con una mezcla de TFA, H<sub>2</sub>O y triisopropilsilano (TIS) (9,5 ml / 0,85 ml / 0,8 ml) durante 4 h. La resina se eliminó mediante filtración y el filtrado se vertió en 200 ml de éter. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó cuidadosamente con éter. Este producto bruto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y disolución acuosa de ácido acético y se purificó en un sistema de HPLC preparativa de fase inversa con una columna (4 x 43 cm) de C<sub>18</sub> DYNAMAX-100 A<sup>0</sup> (Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó a lo largo de aproximadamente 1 hora mediante el uso de un gradiente lineal de 90% de A:10% de B a 50% de A:50% de B, en el que A fue un 0,1% de TFA en agua y B fue un 0,1 % de TFA en acetonitrilo. Las fracciones se comprobaron mediante HPLC analítica y las que contenían el producto puro se mezclaron y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar 5,6 mg (1,7% de rendimiento) de un sólido blanco. La pureza se comprobó mediante el uso de un sistema de HPLC analítica y se descubrió que era de un 95,1%. El análisis mediante espectrometría de masas con ionización por electronebulización (ESI-MS) proporcionó un peso molecular de 3312,3 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3312,6).

#### Ejemplo 2

(Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Pro<sup>37</sup>, Ser<sup>38,39</sup>)hGLP-1(7-39)-NH<sub>2</sub>

45 El compuesto del título se sintetizó sustancialmente según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 mediante el uso de los aminoácidos protegidos adecuados (AnaSpec, San Jose, CA). Al final de la construcción de la cadena peptídica protegida, se añadió una etapa adicional para eliminar el grupo protector Fmoc N-terminal mediante el uso de un 20% de piperidina en NMP durante 30 min. El péptido-resina se lavó después, se escindió, se purificó y se caracterizó mediante el uso de los procedimientos descritos para el Ejemplo de Referencia 1. El rendimiento fue del 7,9%. La pureza fue del 95,0%. El análisis mediante espectrometría de masas con ionización por electronebulización (ESI-MS) proporcionó un peso molecular de 3629,40 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 3628,00).

Los péptidos siguientes se pueden producir según los procedimientos adecuados descritos anteriormente en la presente memoria:

Ejemplo 3 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Asn<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)-NH<sub>2</sub>

55 Ejemplo de Referencia 4 ((4-imidazol-carbonil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

Ejemplo de Referencia 5 ((3-(3-hidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

- Ejemplo de Referencia 6 ((3-fenil-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 7 ((4-nitrofenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 8 ((3-cloro-4-hidroxifenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 9 ((4-hidroxifenilacetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- 5 Ejemplo 10 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Ser<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 11 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 12 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 13 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 14 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- 10 Ejemplo 15 (Aib<sup>8,35,37</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 16 ((3-(4-aminofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 17 ((3-(4-nitrofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 18 ((3-(2-hidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 19 ((3-(3,4-difluorofenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- 15 Ejemplo 20 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 21 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 22 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 23 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 24 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- 20 Ejemplo 25 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 26 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 27 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 28 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 29 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- 25 Ejemplo 30 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 31 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo de Referencia 32 ((4-aminofenil-acetil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 33 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 34 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- 30 Ejemplo 35 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 36 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 37 (Aib<sup>8,3,5</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37,38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 38 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- Ejemplo 39 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)NH<sub>2</sub>
- 35 Ejemplo de Referencia 40 ((3-(2,4-dihidroxifenil)-propionil)<sup>7</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

Se proporcionan datos físicos para una muestra representativa de los compuestos ejemplificados en la presente memoria en la Tabla 1.

# ES 2 393 335 T3

Tabla 1.

Ejemplo Número	Peso Molecular Calculado	Peso Molecular MS(ES)	Pureza (%) (HPLC)
1	3312,60	3312,30	95,1
2	3628,00	3629,40	95,0
3	3555,94	3556,50	99,0
4	3254,59	3254,50	97,0
5	3308,68	3309,60	99,0
6	3292,68	3392,50	99,0
7	3323,65	3323,60	96,0
8	3329,10	3329,00	97,2
9	3294,65	3294,50	99,0
10	3528,91	3532,9	97,5
11	3509,95	3509,33	97,7
12	3578,98	3579,20	99,9
13	3564,95	3565,05	99,9
14	3618,01	3618,20	99,9
15	3495,92	3495,60	99,9
16	3307,69	3307,90	99,0
17	3337,68	3337,40	97,0
18	3308,68	3308,60	98,0
19	3328,66	3328,50	97,0
20	3603,99	3603,86	99,3
21	3498,89	3499,29	99,9
22	3537,92	3538,19	97,4
23	3551,95	3552,80	99,9
24	3565,98	3565,62	99,9
25	3550,96	3550,90	99,9
26	3618,01	3618,00	97,0
27	3526,94	3527,20	99,9
28	3540,97	3540,30	99,1
29	3580,01	3579,94	96,7
30	3550,96	3550,89	99,9
31	3470,87	3471,16	99,9
32	3293,67	3293,80	99,0
33	3481,90	3481,80	95,8

## ES 2 393 335 T3

34	3578,90	3578,70	98,6
35	3564,95	3564,30	99,9
36	3512,91	3512,54	99,9
37	3498,89	3498,95	99,9
38	3484,90	3484,75	99,9
39	3498,93	3498,87	96,8
40	3324,68	3324,38	98,6

Un compuesto descrito en la presente memoria se puede ensayar por su actividad como compuesto de unión de GLP-1 según el procedimiento siguiente.

### Cultivo Celular:

- 5 Se cultivaron células RIN 5F de insulinoma de rata (ATCC-# CRL-2058, American Type Culture Collection, Manassas, VA), que expresaban el receptor de GLP-1, en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía un 10% de suero bovino fetal, y se mantuvieron a alrededor de 37 °C en una atmósfera humidificada de un 5% de CO<sub>2</sub>/95% de aire.

### Unión de Radioligando:

- 10 Se prepararon las membranas para los estudios de unión de radioligandos mediante la homogenización de las células RIN en 20 ml de tris-HCl 50 mM helado con un politrón Brinkman (Westbury, NY) (ajuste 6, 15 seg). Los homogeneizados se lavaron dos veces mediante centrifugación (39.000 g / 10 min), y los sedimentos finales se resuspendieron en tris-HCl 50 mM, que contenía MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, 0,1 mg/ml de bacitracina (Sigma Chemical, St. Louis, MO), y 0,1% de BSA. Para el ensayo, se incubaron alícuotas (0,4 ml) con (<sup>125</sup>I)GLP-1(7-36) 0,05 nM (~2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA), con y sin 0,05 ml de péptidos de ensayo competitivos sin marcar.
- 15 Después de una incubación de 100 min (25 °C), se separó el (<sup>125</sup>I)GLP-1(7-36) unido del libre mediante filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), que se habían empapado previamente con un 0,5% de polietilenimina. Los filtros se lavaron después tres veces con alícuotas de 5 ml de tris-HCl 50 mM helado, y la radiactividad unida retenida en los filtros se contó mediante espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD).
- 20 La unión específica se definió como el (<sup>125</sup>I)GLP-1(7-36) total unido menos el unido en presencia de GLP1(7-36) 1000 nM (Bachem, Torrence, CA).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula:
  - (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Pro<sup>37</sup>, Ser<sup>38,39</sup>)hGLP-1 (7-39)-NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Asn<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38)-NH<sub>2</sub>;
  - 5 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, phe<sup>31</sup>, Ser<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8b,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - 10 (Aib<sup>8,35,37</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - 15 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - 20 (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Ava<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Gly<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - 25 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37</sup>, D-His<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>37,38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, β-Ala<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>; o
  - (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>34</sup>, Phe<sup>31</sup>, Gaba<sup>38</sup>)hGLP-1(7-38) NH<sub>2</sub>;
  - 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
3. Una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, obesidad, glucagonomas, trastornos secretorios de las vías respiratorias, trastorno metabólico, artritis, osteoporosis, enfermedad del sistema nervioso central, reestenosis, enfermedad neurodegenerativa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar, hipertensión, tratamiento de la disnea, trastornos en los que se desea la reducción de la ingesta de alimentos, hipoglucemia y síndrome de malabsorción asociado a gastrectomía o resección del intestino delgado, en un sujeto que lo necesita.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es para el uso en el tratamiento de la diabetes Tipo I o diabetes Tipo II.