

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 477**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/605 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009** **E 09840594 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2398483**

54 Título: **Análogos de oxintomodulina**

30 Prioridad:

19.02.2009 WO PCT/US2009/034448

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2014

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (33.3%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US;
ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA
MOLECOLARE P. ANGELETTI S.R.L. (33.3%) y
INDIANA UNIVERSITY
RESEARCH&TECHNOLOGY CORPORATION
(33.3%)

72 Inventor/es:

CARRINGTON, PAUL, E.;
EIERMANN, GEORGE, J.;
MARSH, DONALD, J.;
METZGER, JOSEPH. M.;
POCAI, ALESSANDRO;
SINHA ROY, RANABIR;
BIANCHI, ELISABETTA;
INGALLINELLA, PAOLO;
PESSI, ANTONELLO;
SANTOPRETE, ALESSIA;
CAPITO, ELENA;
DIMARCHI, RICHARD y
WARD, BRIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 477 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 oxintomodulina

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud internacional de patente N° PCT/US2009/034448 presentada el 19 de febrero de 2009.

Antecedentes de la invención

(1) Campo de la invención

La presente invención se refiere a análogos peptídicos de oxintomodulina (OXM, glucagón-37), que se han modificado para ser resistentes a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y para aumentar la semivida *in vivo* del análogo peptídico mientras que se permite al análogo peptídico actuar como un agonista dual del receptor de GLP-1/glucagón (GCGR), y al uso de dichos análogos peptídicos para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad.

(2) Descripción de la técnica relacionada

La hormona oxintomodulina (OXM, glucagón-37) es un producto postraduccion del procesamiento de preproglucagón en el intestino y sistema nervioso central (SNC) y se secreta por células L en el intestino en respuesta a la ingesta de comida. Descubierta en 1983, se ha implicado a OXM en la regulación de la ingesta de comida y gasto de energía (Jarrouse y col., *Endocrinol.* 115: 102-105 (1984); Schjoldager y col., *Eur. J. Clin. Invest.* 18: 499-503 (1988)). La administración central o periférica de OXM en ratas causa una disminución de la ingesta de comida a corto plazo con efectos mínimos sobre el vaciado gástrico (Dakin y col. *Endocrinology*, 142: 4244-4250 (2001), Dakin y col. *Endocrinology*, 145: 2687-2695 (2004)). La administración intracerebrovascular repetida de OXM en ratas da como resultado temperaturas centrales elevadas y una ganancia de peso reducida en comparación con sus parejas de alimentación, lo que sugiere efectos tanto en la ingesta calórica como en el gasto de energía (Dakin y col. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 283: E1173-E1177 (2002)).

En estudios relacionados, la administración de OXM inhibió de manera dependiente a la dosis la ingesta de comida tanto rápida inducida como de fase oscura, pero a diferencia de GLP-1, no tuvo efecto sobre el vaciado gástrico, OXM también redujo los niveles de grelina en ayuno y aumentó la inmunorreactividad de c-fos, en el núcleo arqueado (ARC). La administración IP repetida durante siete días de OXM causó una reducción en la velocidad de ganancia de peso corporal y adiposidad en ratas (véase Dakin y col., *Endocrinology*, 145: 2687-2695 (2004)).

Los estudios de la acción de OXM en ratones han demostrado que aunque OXM puede activar los receptores tanto de glucagón como de GLP-1, las acciones anoréxicas de OXM solo requieren del receptor de GLP-1, ya que OXM icv inhibe la ingesta de comida en ratones *knockout* para el receptor de glucagón. Sin embargo, los efectos anoréxicos de OXM están completamente ausentes en ratones *knockout* para el receptor de GLP-1. Además, exendina-4, pero no OXM, regula el gasto de energía en ratones. De este modo, OXM parece ser un antagonista débil en el receptor de GLP-1, cuando se usa en concentraciones farmacológicas (véase Baggio y col., *Gastroenterol.* 127: 546-58 (2004)). También se ha descubierto que OXM mejora la intolerancia a la glucosa en ratones alimentados con una dieta alta en grasas (Dakin y col., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294: E142-E147 (2008) y aumenta el ritmo cardíaco intrínseco en ratones de manera independiente al receptor de GLP-1 (Sowden y col., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292: R962-R970 (2007). También se ha demostrado que OXM afecta al reclutamiento de beta-arrestina por parte del receptor de GLP-1 y la señalización a través de Galfa (Jorgensen y col., *J. Pharma. Exp. Therapeut.* 322: 148-154 (2007)) y que afecta de manera diferencial a la activación neuronal hipotalámica tras la inyección periférica de OXM (Choudhri y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 350: 298-306 (2006)).

En seres humanos, una única infusión intravenosa de OXM de 90 minutos en sujetos sanos de peso normal redujo la puntuación de hambre y la ingesta de comida en una comida de buffet en aproximadamente un 19 %. La ingesta calórica acumulativa durante 12 horas se redujo en aproximadamente un 11 % sin comunicación de náuseas o cambios en el sabor de la comida (Cohen y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88: 4696-4701 (2003); Lykkegaard y col., *ADA Scientific Sessions*, Resumen N° 1506-P (2003)). Más recientemente, inyecciones preprandiales de OXM durante un periodo de cuatro semanas en voluntarios obesos sanos (IMC de aproximadamente 33) condujo a una reducción significativa de ingesta calórica en el primer día de tratamiento (aproximadamente del 25 %) que se mantuvo durante la duración del estudio (un 35 % de reducción después de cuatro semanas) (Wynne y col., *Diabetes* 54: 2390-2395 (2005)). Se observó una fuerte pérdida de peso al final del estudio en los sujetos tratados (1,9 %, corregida por placebo). Los niveles en plasma de OXM fueron similares a los observados en el estudio de infusión (pico de concentración de aproximadamente 950 pM). La ausencia de cualquier taquifilaxia y la baja incidencia de náuseas leves y transitorias (aproximadamente un 3 %) a pesar de las dosis relativamente altas necesitadas debido a la baja estabilidad *in vivo* de OXM ($t_{1/2}$ en plasma < 12 minutos) hace que esta hormona sea una de las pocas dianas para la obesidad con validación en seres humanos y un perfil de tolerabilidad atractivo.

OXM tiene una semivida muy corta y se desactiva rápidamente por la peptidil peptidasa IV (DPP-IV) de la superficie

celular (Zhu y col., J. Biol. Chem. 278: 22418-22423 (2002)). Sin embargo, los inhibidores de DPP-IV son neutrales para el peso en clínica, lo que sugiere que pueden ser necesarios niveles suprafisiológicos de OXM (900 - 1000 pM) para lograr una pérdida de peso en seres humanos. Los análogos peptídicos de OXM para inducir pérdida de peso en seres humanos han sido el objeto de las solicitudes internacionales publicadas con N° WO 03/022304, WO 2004/062685, y WO 2006/134340.

OXM por lo tanto muestra potencial como tratamiento para trastornos metabólicos, tales como diabetes y obesidad. Sin embargo, debido a la baja estabilidad *in vivo* de OXM, hay una necesidad de desarrollar análogos de OXM que puedan ser administrados de manera segura y eficaz para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como diabetes y obesidad. Sería además deseable que los análogos o derivados que se desarrollasen se fuesen modificados por conjugación a restos que mejoren la estabilidad y farmacocinética, más particularmente, modificaciones que confieran resistencia a la escisión por DPP-IV. Sería además deseable proporcionar análogos de OXM que sean capaces de actuar como agonistas duales del receptor de GLP-1/receptor de glucagón.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona análogos peptídicos de oxintomodulina (OXM, glucagón-37), que se han modificado para ser resistentes a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) y para aumentar la semivida *in vivo* del análogo peptídico mientras que se permite al análogo peptídico actuar como un agonista dual del receptor de GLP-1/glucagón (GCGR), y al uso de dichos análogos peptídicos para el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes y obesidad. En particular, los análogos desvelados en el presente documento reducen la ingesta de comida y el peso corporal, aumentan el ritmo metabólico, median la secreción de insulina dependiente de glucosa (SIDG) desde los islotes pancreáticos y mejoran la tolerancia a la glucosa, proporcionando por tanto una opción de tratamientos para individuos afectados por un trastorno metabólico, tal como síndrome metabólico, obesidad, diabetes, síndrome metabólico X, hiperglucemia, alteración de la glucosa en ayunas, dislipidemia, aterosclerosis, y otros estados prediabéticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de una oxintomodulina de humano (OXM) mostrada en SEC ID N°: 1 en la que el segundo aminoácido que hace al péptido resistente a la escisión e inactivación mediante dipeptidil peptidasa IV incluye un resto lipídico o de colesterol unido covalentemente al péptido; el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que el péptido es capaz de actuar como un agonista dual del receptor de GLP1 y del receptor de glucagón y tiene una semivida en suero mayor que la semivida en suero de la OXM de humano, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aspectos adicionales, el aminoácido sustituido por el segundo aminoácido del N-terminal se selecciona del grupo que consiste en D-serina y ácido α -aminoisobutírico.

Se proporciona adicionalmente un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de oxintomodulina de humano (OXM) mostrada en SEC ID N°: 1, en la que el segundo aminoácido del N-terminal se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D-serina y ácido α -aminoisobutírico; el C-terminal del péptido incluye un resto de cisteína en el que el grupo tiol del resto de cisteína está unido covalentemente a un resto de colesterol mediante un enlazante hidrófilo; el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que el péptido actúa como un agonista dual del receptor de GLP1 y del receptor de glucagón y tiene una semivida en suero mayor que la semivida en suero de la OXM de humano, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se proporciona adicionalmente un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de oxintomodulina de humano (OXM) mostrada en SEC ID N°: 1, en la que el segundo aminoácido del N-terminal se sustituye por un aminoácido que hace que el péptido sea resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV; el péptido incluye un lípido o resto de colesterol unido covalentemente al péptido; el péptido incluye una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 17, 18, y 27; y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que el péptido actúa como un agonista dual del receptor de GLP1 y del receptor de glucagón y tiene una semivida en suero mayor que la semivida en suero de la OXM de humano, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aspectos adicionales, la una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en arginina por ácido glutámico en la posición 17, arginina por alanina en la posición 18, metionina por norleucina u O-metil-L-homoserina en la posición 27.

Se proporciona adicionalmente un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de oxintomodulina de humano (OXM) mostrada en SEC ID N°: 1, en la que el segundo aminoácido del N-terminal se sustituye por un aminoácido que hace que el péptido sea resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV; el péptido incluye un lípido o resto de colesterol unido covalentemente al péptido; el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; el péptido carece de la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104); y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que el péptido actúa como un agonista dual del receptor de GLP1 y del receptor de glucagón y tiene una semivida en suero mayor que la semivida en suero de la OXM de humano, y sales

farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En aspectos adicionales, la sustitución aminoacídica en la posición 2 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D-serina y ácido α -aminoisobutírico y el resto de colesterol está unido covalentemente al grupo tiol de una cisteína mediante un enlace hidrófilo y el resto de cisteína está unido covalentemente al C-terminal del péptido mediante un enlace peptídico. En aspectos adicionales, el péptido además incluye una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 17, 18, y 27. En aspectos adicionales, el péptido además incluye una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en de arginina en la posición 17 a ácido glutámico, de arginina en la posición 18 a alanina, de metionina en la posición 27 a norleucina u O-metil-L-homoserina.
- En aspectos adicionales de uno cualquiera de los péptidos anteriores, el péptido incluye un resto de colesterol unido covalentemente al grupo tiol de un resto de cisteína en el C-terminal del péptido. En aspectos particulares, el resto de colesterol está unido covalentemente al grupo tiol mediante un enlace hidrófilo. El enlace hidrófilo puede ser un péptido o polímero, tal como un polímero etoxi que incluye de una a diez unidades etoxi. En aspectos adicionales, el enlace hidrófilo es un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi. En otros aspectos del péptido, el péptido incluye un resto lipídico unido covalentemente al grupo s-amino de un resto de lisina unido covalentemente al C-terminal del péptido, el cual, en realizaciones particulares, es un palmitoilo. En realizaciones adicionales, el resto de lisina está unido al C-terminal del péptido mediante un resto enlazante. En aspectos particulares, el resto enlazante incluye uno o más restos de ácido gamma-glutámico y en otros aspectos, el resto enlazante es ácido 1-amino-4,7,10-tioxa-13-tridecanamina succinímico.
- Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico de OXM seleccionado de los análogos peptídicos presentados en la Tabla 1 y Tabla 2 y el uso de uno o más análogos peptídicos presentados en la Tabla 1 y Tabla 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico.

Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la estructura



- en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

HX₁QGTFTSDYSX₂YLDX₃X₄X₅AX₆DFVQWLX₇NTK (SEC ID N°: 106)

- en la que X₁ es una D-serina, ácido α -aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Ser (S) o Lys (K); X₃ es Ser (S) o Glu (E); X₄ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₆ es Gln (Q) o Lys (K); X₇ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104) o un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

- En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z₂ es un resto de cisteína, que en realizaciones particulares, puede unirse covalentemente a través de su grupo tiol a un resto de colesterol o a un resto lipídico. En otras realizaciones, el resto de colesterol o resto lipídico está unido covalentemente al grupo tiol de la cisteína mediante un enlace hidrófilo. En aspectos particulares, en enlace hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi o en aspectos más específicos, el enlace hidrófilo es un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

- En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z₂ es un resto de lisina, que en realizaciones particulares, el grupo s-amino de la lisina está unido covalentemente a un resto de colesterol o a un resto lipídico, ya sea de manera directa o mediante un enlace hidrófilo. En realizaciones particulares, el resto lipídico es palmitoilo.

- En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, L₁ es un resto enlazante. En aspectos particulares, el resto enlazante es un resto enlazante hidrófilo. En otros aspectos adicionales, el resto enlazante comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y en otros aspectos, el resto enlazante es ácido 1-amino-4,7,10-tioxa-13-tridecanamina succinímico.

- En realizaciones particulares del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM70 (SEC ID N°: 12); OXM110 (SEC ID N°: 19); OXM115 (SEC ID N°: 21); OXM177 (SEC ID N°: 24); OXM212 (SEC ID N°: 27);

OXM213 (SEC ID N°: 28); OXM216 (SEC ID N°: 29); OXM290 (SEC ID N°: 46); OXM301 (SEC ID N°: 51); u OXM325 (SEC ID N°: 65). En realizaciones particulares adicionales del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM237 (SEC ID N°: 31); OXM238 (SEC ID N°: 32); OXM259 (SEC ID N°: 33); OXM260 (SEC ID N°: 34); OXM261 (SEC ID N°: 35); OXM262 (SEC ID N°: 36); OXM263 (SEC ID N°: 37); OXM264 (SEC ID N°: 38); OXM265 (SEC ID N°: 39); OXM266 (SEC ID N°: 40); OXM267 (SEC ID N°: 41); OXM268 (SEC ID N°: 42); OXM306 (SEC ID N°: 43); OXM307 (SEC ID N°: 44); y OXM308 (SEC ID N°: 45).

En realizaciones particulares del péptido anterior, cuando el péptido carece de RNRNNIA (SEC ID N°: 104), el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM291 (SEC ID N°: 47); OXM292 (SEC ID N°: 48); OXM293 (SEC ID N°: 49); OXM294 (SEC ID N°: 50); OXM302 (SEC ID N°: 52); OXM303 (SEC ID N°: 53); OXM304 (SEC ID N°: 54); OXM305 (SEC ID N°: 55); OXM311 (SEC ID N°: 56); OXM312 (SEC ID N°: 57); OXM314 (SEC ID N°: 58); OXM313 (SEC ID N°: 59); OXM317 (SEC ID N°: 60); OXM318 (SEC ID N°: 61); OXM319 (SEC ID N°: 62); OXM323 (SEC ID N°: 64); OXM327 (SEC ID N°: 66); u OXM329 (SEC ID N°: 67).

En realizaciones particulares adicionales del péptido anterior, cuando el péptido carece de RNRNNIA (SEC ID N°: 104), el péptido comprende la estructura seleccionada de OXM345 (SEC ID N°: 69); OXM355 (SEC ID N°: 70); OXM357 (SEC ID N°: 71); OXM359 (SEC ID N°: 72); OXM361 (SEC ID N°: 73); OXM373 (SEC ID N°: 74); OXM374 (SEC ID N°: 75); OXM380 (SEC ID N°: 76); OXM381 (SEC ID N°: 77); OXM383 (SEC ID N°: 78); OXM388 (SEC ID N°: 79); OXM392 (SEC ID N°: 80); OXM395 (SEC ID N°: 81); OXM398 (SEC ID N°: 82); OXM399 (SEC ID N°: 83); OXM400 (SEC ID N°: 84); OXM401 (SEC ID N°: 85); OXM404 (SEC ID N°: 86); OXM406 (SEC ID N°: 87); OXM407 (SEC ID N°: 88); OXM408 (SEC ID N°: 89); OXM410 (SEC ID N°: 91); OXM411 (SEC ID N°: 92); OXM412 (SEC ID N°: 93); OXM414 (SEC ID N°: 95); OXM415 (SEC ID N°: 96); OXM416 (SEC ID N°: 97); OXM417 (SEC ID N°: 98); OXM418 (SEC ID N°: 99); OXM419 (SEC ID N°: 100); OXM420 (SEC ID N°: 101); o OXM421 (SEC ID N°: 102).

Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

HX₁QGTFTSDYSX₂YLDX₃X₄X₅AX₆DFVQWLX₇NTK (SEC ID N°: 106)

en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Ser (S) o Lys (K); X₃ es Ser (S) o Glu (E); X₄ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₆ es Gln (Q) o Lys (K); X₇ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z₂ es un resto de cisteína, que en realizaciones particulares, puede unirse covalentemente a través de su grupo tiol a un resto de colesterol o a un resto lipídico. En otras realizaciones, el resto de colesterol o resto lipídico está unido covalentemente al grupo tiol de la cisteína mediante un enlazante hidrófilo. En aspectos particulares, en enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi o en aspectos más específicos, el enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z₂ es un resto de lisina, que en realizaciones particulares, el grupo s-amino de la lisina está unido covalentemente a un resto de colesterol o a un resto lipídico, ya sea de manera directa o mediante un enlazante hidrófilo. En realizaciones particulares, el resto lipídico es palmitoilo.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, L₁ es un resto enlazante. En aspectos particulares, el resto enlazante es un resto enlazante hidrófilo. En otros aspectos adicionales, el resto enlazante comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y en otros aspectos, el resto enlazante es ácido 1-amino-4,7,10-tioxa-13-tridecanamina succinímico.

En realizaciones particulares del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM291 (SEC ID N°: 47); OXM292 (SEC ID N°: 48); OXM293 (SEC ID N°: 49); OXM294 (SEC ID N°: 50); OXM302 (SEC ID N°: 52); OXM303 (SEC ID N°: 53); OXM304 (SEC ID N°: 54); OXM305 (SEC ID N°: 55); OXM311 (SEC ID N°: 56); OXM312 (SEC ID N°: 57); OXM314 (SEC ID N°: 58); OXM313 (SEC ID N°: 59); OXM317 (SEC ID N°: 60); OXM318 (SEC ID N°: 61); OXM319 (SEC ID N°: 62); OXM323 (SEC ID N°: 64); OXM327 (SEC ID N°: 66); u OXM329 (SEC ID

Nº: 67).

En realizaciones particulares adicionales, el péptido comprende la estructura seleccionada de OXM345 (SEC ID Nº: 69); OXM355 (SEC ID Nº: 70); OXM357 (SEC ID Nº: 71); OXM359 (SEC ID Nº: 72); OXM361 (SEC ID Nº: 73); OXM373 (SEC ID Nº: 74); OXM374 (SEC ID Nº: 75); OXM380 (SEC ID Nº: 76); OXM381 (SEC ID Nº: 77); OXM383 (SEC ID Nº: 78); OXM388 (SEC ID Nº: 79); OXM392 (SEC ID Nº: 80); OXM395 (SEC ID Nº: 81); OXM398 (SEC ID Nº: 82); OXM399 (SEC ID Nº: 83); OXM400 (SEC ID Nº: 84); OXM401 (SEC ID Nº: 85); OXM404 (SEC ID Nº: 86); OXM406 (SEC ID Nº: 87); OXM407 (SEC ID Nº: 88); OXM408 (SEC ID Nº: 89); OXM410 (SEC ID Nº: 91); OXM411 (SEC ID Nº: 92); OXM412 (SEC ID Nº: 93); OXM414 (SEC ID Nº: 95); OXM415 (SEC ID Nº: 96); OXM416 (SEC ID Nº: 97); OXM417 (SEC ID Nº: 98); OXM418 (SEC ID Nº: 99); OXM419 (SEC ID Nº: 100); OXM420 (SEC ID Nº: 101); u OXM421 (SEC ID Nº: 102).

Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X_1 es una D-serina, ácido α -aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X_2 es Ser (S) o Lys (K); X_3 es Ser (S) o Glu (E); X_4 es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X_5 es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X_6 es Gln (Q) o Lys (K); X_7 es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z_1 es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L_1 es opcional pero cuando está presente es un resto enlazante; Z_2 es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z_2 incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. $L_1\text{-Z}_2$ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z_2 es un resto de cisteína, que en realizaciones particulares, puede unirse covalentemente a través de su grupo tiol a un resto de colesterol o a un resto lipídico. En otras realizaciones, el resto de colesterol o resto lipídico está unido covalentemente al grupo tiol de la cisteína mediante un enlazante hidrófilo. En aspectos particulares, en enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi o en aspectos más específicos, el enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, Z_2 es un resto de lisina, que en realizaciones particulares, el grupo s-amino de la lisina está unido covalentemente a un resto de colesterol o a un resto lipídico, ya sea de manera directa o mediante un enlazante hidrófilo. En realizaciones particulares, el resto lipídico es palmitoilo.

En aspectos adicionales de los péptidos anteriores, L_1 es un resto enlazante. En aspectos particulares, el resto enlazante es un resto enlazante hidrófilo. En otros aspectos adicionales, el resto enlazante comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y en otros aspectos, el resto enlazante es ácido 1-amino-4,7,10-tioxa-13-tridecanamina succinímico.

En realizaciones particulares del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM290 (SEC ID Nº: 46); OXM301 (SEC ID Nº: 51); OXM321 (SEC ID Nº: 63); OXM325 (SEC ID Nº: 65); u OXM330 (SEC ID Nº: 68).

En realizaciones particulares adicionales del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM70 (SEC ID Nº: 12); OXM110 (SEC ID Nº: 19); OXM115 (SEC ID Nº: 21); OXM177 (SEC ID Nº: 24); OXM212 (SEC ID Nº: 27); OXM213 (SEC ID Nº: 28); u OXM216 (SEC ID Nº: 29).

En realizaciones particulares adicionales del péptido anterior, el péptido comprende una estructura seleccionada de OXM237 (SEC ID Nº: 31); OXM238 (SEC ID Nº: 32); OXM259 (SEC ID Nº: 33); OXM260 (SEC ID Nº: 34); OXM261 (SEC ID Nº: 35); OXM262 (SEC ID Nº: 36); OXM263 (SEC ID Nº: 37); OXM264 (SEC ID Nº: 38); OXM265 (SEC ID Nº: 39); OXM266 (SEC ID Nº: 40); OXM267 (SEC ID Nº: 41); OXM268 (SEC ID Nº: 42); OXM306 (SEC ID Nº: 43); OXM307 (SEC ID Nº: 44); y OXM308 (SEC ID Nº: 45).

Se proporcionan adicionalmente análogos peptídicos que son agonistas duales del receptor de GLP-1/glucagón (GCGR) y tienen un pl de menos de 6,0. Se ha descubierto que los análogos peptídicos que comprenden un resto de colesterol o de ácido graso y tienen un pl de menos de 6 tienen una capacidad reducida para estimular la

desgranulación de mastocitos, como se determinó en un ensayo *in vitro* de contraidentificación, usando la línea celular de mastocitos humanos LAD2. Por lo tanto, se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTK (SEC ID N°: 109) en la que el segundo aminoácido del N-terminal del péptido se sustituye por un aminoácido que hace al péptido resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV; el péptido comprende un resto lipídico o de colesterol unido covalentemente a un péptido mediante un espaciador que comprende un resto o más de ácido gamma-glutámico; el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que en análogo peptídico tiene un pl de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón, y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. En aspectos particulares, los análogos peptídicos tienen un pl de entre 4 y 6, o un pl de aproximadamente 5,0, por ejemplo, un pl de aproximadamente 5,4.

En aspectos adicionales, el aminoácido sustituido por el segundo aminoácido del N-terminal del análogo peptídico se selecciona del grupo que consiste en D-serina, ácido α -aminoisobutírico, y ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico.

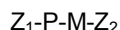
En aspectos particulares, el análogo peptídico incluye un resto de colesterol unido covalentemente al grupo tiol de un resto de cisteína que está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal del análogo peptídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto de colesterol está unido covalentemente al grupo tiol mediante un enlazante hidrófilo, el cual en realizaciones particulares es un polímero etoxi que incluye de una a doce unidades etoxi, por ejemplo, un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

En aspectos particulares, el análogo peptídico incluye un resto lipídico unido covalentemente al grupo s-amino de un resto de lisina; en realizaciones particulares, el resto lipídico es un ácido graso, tal como un resto de palmitoilo, miristoilo o estearoilo. En una realización adicional, el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está unido al resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico.

En aspectos adicionales, el análogo peptídico además incluye una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 10, 12, 16, 17, 18, y 27. En realizaciones particulares, el análogo peptídico incluye una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en tirosina por lisina en la posición 10, lisina por serina en la posición 12, serina por ácido glutámico o ácido α -aminoisobutírico en la posición 16, arginina por ácido glutámico en la posición 17, arginina por alanina en la posición 18, glutamina por lisina en la posición 20, y metionina por norleucina u O-metil-L-homoserina en la posición 27.

En una realización adicional, la tirosina en la posición 10 en el análogo peptídico se sustituye con una lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En otra realización, la glutamina en la posición 20 en el análogo peptídico se sustituye con lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino de la lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En cualquiera de las realizaciones, el análogo peptídico incluye adicionalmente uno o más restos de ácido gamma-glutámico unidos covalentemente al C-terminal.

Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X_1 es una D-serina, ácido α -aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o resto de ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X_2 es un resto de tirosina (Y) o de lisina (K); X_3 es un resto de serina (S) o de lisina (K); X_4 es un resto de serina (S), de ácido α -aminoisobutírico (aib), o de ácido glutámico (E); X_5 es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X_6 es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X_7 es un resto de glutamina (Q) o de lisina (K); X_8 es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); X_9 es un resto de ácido gamma-glutámico (γ Glu); X_{10} es un resto de ácido gamma-glutámico (γ Glu) o está ausente; Z_1 es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, M es (i) un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol mediante un enlazante hidrófilo, (ii) un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico, o (iii) un resto lipídico, en el que M está unido covalentemente a un aminoácido C-terminal o interno de P mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico; y Z_2 es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al

grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. En el que en análogo peptídico o sal del mismo tiene un pl de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón. En aspectos particulares, los análogos peptídicos tienen un pl de entre 4 y 6, o un pl de aproximadamente 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, o 5,9, o un pl de aproximadamente 5,4 a 5,5.

- 5 En aspectos adicionales del análogo peptídico, M es un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol con un enlazador hidrófilo y el resto de cisteína está unido al C-terminal de P. En realizaciones adicionales, en enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi, que en aspectos particulares pueden incluir, por ejemplo, cuatro unidades etoxi.

- 10 En aspectos adicionales, M es un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está unido al C-terminal de P o M es un resto de lisina unido covalentemente a uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está en posición X₂ o X₇ de P. En aspectos particulares, el resto lipídico es un resto de palmitoilo, miristoilo o estearoilo.

- 15 En aspectos particulares, el análogo peptídico es OXM317 (SEC ID N°: 60); OXM318 (SEC ID N°: 61); OXM319 (SEC ID N°: 62); OXM323 (SEC ID N°: 64); OXM327 (SEC ID N°: 66); u OXM329 (SEC ID N°: 67). En aspectos adicionales, el análogo peptídico es OXM345 (SEC ID N°: 69); OXM355 (SEC ID N°: 70); OXM357 (SEC ID N°: 71); OXM359 (SEC ID N°: 72); OXM361 (SEC ID N°: 73); OXM373 (SEC ID N°: 74); OXM374 (SEC ID N°: 75); OXM380 (SEC ID N°: 76); OXM381 (SEC ID N°: 77); OXM383 (SEC ID N°: 78); OXM388 (SEC ID N°: 79); OXM392 (SEC ID N°: 80); OXM395 (SEC ID N°: 81); OXM398 (SEC ID N°: 82); OXM399 (SEC ID N°: 83); OXM400 (SEC ID N°: 84); OXM401 (SEC ID N°: 85); OXM404 (SEC ID N°: 86); OXM406 (SEC ID N°: 87); OXM407 (SEC ID N°: 88); OXM408 (SEC ID N°: 89);
20 OXM410 (SEC ID N°: 91); OXM411 (SEC ID N°: 92); OXM412 (SEC ID N°: 93); OXM414 (SEC ID N°: 95); OXM415 (SEC ID N°: 96); OXM416 (SEC ID N°: 97); OXM417 (SEC ID N°: 98); OXM418 (SEC ID N°: 99); OXM419 (SEC ID N°: 100); OXM420 (SEC ID N°: 101); u OXM421 (SEC ID N°: 102).

- 25 Además se proporciona el uso de uno cualquiera de los péptidos anteriormente mencionados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico.

Definiciones

- 30 Un agonista de GLP-1 es un péptido, molécula pequeña, o compuesto químico que se une al receptor de GLP-1 y estimula la misma actividad biológica que GLP-1. En una realización, un agonista para el receptor de GLP-1 se une al receptor con al menos un 1 % de la afinidad de GLP-1 nativo. En otra realización, un agonista para el receptor de GLP-1 se une al receptor con una afinidad igual o mayor que GLP-1 nativo.

Un agonista de glucagón es un péptido, molécula pequeña, o compuesto químico que se une al receptor de glucagón y estimula la misma actividad biológica que el glucagón. En una realización, un agonista para el receptor de glucagón se une al receptor con al menos un 1 % de la afinidad del glucagón nativo. En otra realización, un agonista para el receptor de glucagón se une al receptor con una afinidad igual o mayor que el glucagón nativo.

- 35 Como se usa en el presente documento un "agonista dual del receptor de GLP-1/glucagón" es una "molécula co-agonista del receptor de GLP-1/receptor de glucagón", que muestra actividad tanto en el receptor de glucagón como en el receptor de GLP-1. En general, un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón muestra actividad en el receptor de glucagón de al menos aproximadamente el 10 % en relación al glucagón nativo y también muestra actividad en el receptor de GLP-1 de al menos el 10 % en relación a GLP-1 nativo.

40 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra los resultados de un ensayo *ex vivo* que compara la glucogenolisis de OXM nativo con OXM(Q3E). La Figura muestra que OXM nativo induce la glucogenolisis de manera dependiente de la dosis e induce la glucogenolisis completa a 1,5 nM y tiene una CE₅₀ aproximada de 0,5 nM mientras que OXM-Q3E solo indujo aproximadamente el 58 % a 300 nM, coherente con su escasa potencia como agonista de GCGR.

- 45 La Figura 2 muestra los resultados de un experimento de ocupación del receptor de GCG *in vivo* que demuestra que el glucagón (GCG) a 1,5 mpk dio un 84 % de ocupación de GCGR y 3 mpk de OXM dieron un 31 % de ocupación de GCGR pero que OXM-Q3E dio un 0 % de ocupación de GCGR.

Las Figuras 3A y 3B muestran los niveles de glucosa en sangre y velocidades de infusión de glucosa, respectivamente, en respuesta a OXM y OXM-Q3E.

- 50 La Figura 4 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal (PTGIP) en ratones delgados para administración subcutánea de OXM y OXM-Q3E.

La Figura 5A muestra la medida *ex vivo* de glucogenolisis en hígado perfusionado en presencia de OXM70, OXM110, OXM177, OXM115, y OXM216.

La Figura 5B muestra la ocupación de GCGR después de administración subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.) de

OXM70, OXM110, OXM177, OXM115, y OXM216 en comparación con OXM nativo en un ensayo competitivo en ratones de tipo silvestre.

La Figura 6 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM70 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. La ingesta de comida se midió aproximadamente dos horas y 18 horas después. Los cambios en peso corporal a las 18 horas (una noche) también se midieron *P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 - 6 por grupo).

La Figura 7 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM110 y OXM177 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. La ingesta de comida se midió aproximadamente dos horas y 18 horas después. Los cambios en peso corporal a las 18 horas (una noche) también se midieron *P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 - 6 por grupo).

La Figura 8 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM216, OXM115 y OXM177 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. La ingesta de comida se midió aproximadamente dos horas y 18 horas después. Los cambios en peso corporal a las 18 horas (una noche) también se midieron *P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 - 6 por grupo).

Las Figuras 9A-D muestran los puntos finales farmacológicos de un estudio de peso corporal e ingesta de comida crónico en ratones DIO para los análogos peptídicos de OXM OXM110, OXM177, y OXM115. La Figura 9A muestra el cambio acumulativo en ingesta de comida. La Figura 9B muestra el cambio acumulativo en peso corporal. La Figura 9C muestra los niveles basales de glucosa durante varios días del estudio. La Figura 9D muestra el ensayo PTGIP en el día 13 del estudio.

La Figura 10 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal (PTGIP) en ratones delgados para administración subcutánea de OXM70.

La Figura 11 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal (PTGIP) en ratones delgados para administración subcutánea de OXM110.

La Figura 12 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal (PTGIP) en ratones delgados para administración subcutánea de OXM177.

La Figura 13 muestra los resultados de una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal (PTGIP) en ratones delgados para administración subcutánea de OXM115.

La Figura 14A muestra los efectos sobre la tasa metabólica de OXM115 en ratones DIO a lo largo del tiempo.

La Figura 14B muestra el cambio porcentual en la tasa metabólica causado por OXM115 en los ratones DIO.

La Figura 15 resume la eficacia *in vivo* aguda de varios péptidos +/- sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos.

La Figura 16 muestra el efecto de una sola dosis de varios péptidos +/- sobre la ingesta de comida, reduciendo la ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos.

Descripción detallada de la invención

La terapia basada en OXM tiene el potencial de tener un impacto favorable tanto sobre la obesidad como, los aún por caracterizar cuidadosamente, efectos concomitantes sobre la mejora de la diabetes. La eficacia sobre la pérdida de peso y reducción de ingesta de comida tras la administración periférica de OXM se ha validado adecuadamente en seres humanos (Wynne y col., Diabetes 54: 2390-2395 (2005)). Más recientemente, se ha demostrado que OXM aumenta el ritmo metabólico y específicamente, el gasto energético relacionado con la actividad en sujetos obesos (Wynne y col., Int. J. Obes. 30: 1729-1736 (2006), publicación anticipada en línea, 18 de abril de 2006; DOI: 10.1038/sj.ijo.0803344). También se ha demostrado que OXM reduce el peso corporal en seres humanos (véanse, por ejemplo, las solicitudes internacionales publicadas N° WO 03/022304, WO 2004/062685, y WO 2006/134340); sin embargo, los efectos del péptido de OXM y agonistas duales similares del receptor de GLP-1/receptor de glucagón (GLP-1R/GCGR) sobre el control glucémico independiente de la pérdida de peso no se han estudiado sistemáticamente. La capacidad de OXM para tener actividad de agonista tanto en el receptor de glucagón como en el de GLP-1 hace que sea un candidato atractivo para tratar enfermedades metabólicas en las que es deseable que el tratamiento interactúe positivamente con los receptores de glucagón y GLP-1.

OXM (y GLP-1) tiene una semivida muy corta y se desactiva rápidamente por la peptidil peptidasa IV (DPP-IV) de la superficie celular. Pueden incorporarse mutaciones en el péptido de OXM para hacer que el péptido sea resistente a la escisión por DPP-IV; sin embargo, se ha descubierto que muchas de estas mutaciones inactivan al péptido nativo o afectan de manera adversa a la capacidad del péptido para interactuar con el receptor de glucagón (GCGR) o con el receptor de GLP-1 (GLP-1 R) (véase la Solicitud Internacional Publicada N° WO 2007/100535). OXM (y GLP-1) también se elimina rápidamente por los riñones. La conjugación de péptidos con sustituyentes voluminosos, tales como polietilenglicol, pueden reducir la eliminación renal del péptido; sin embargo, cuando se han incorporado estos

sustituyentes voluminosos en el péptido de OXM, se ha descubierto que muchos de los análogos del péptido de OXM tienen una capacidad reducida o ninguna capacidad para interactuar efectivamente con el receptor de glucagón. Antes de que puedan avanzarse terapias efectivas para enfermedades metabólicas basadas en la administración de péptidos de OXM, es necesario resolver los problemas asociados con la estabilidad y farmacocinética.

- 5 Los análogos peptídicos de OXM divulgados en el presente documento resuelven estos problemas.

En primer lugar, la estabilidad *in vivo* limitada de OXM y GLP-1 nativos debido a la escisión por DPP-IV y rápida eliminación renal, que necesita dosificación frecuente (tres inyecciones s.c. al día para OXM, infusión continua para GLP-1) a elevadas dosis en seres humanos se ha resuelto mutando el sitio de escisión de DPP-IV (el penúltimo resto en el N-terminal) y lipidando el péptido de OXM para aumentar la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*. Se anticipa que la $t_{1/2}$ del análogo peptídico de OXM lipidado (tal como acilado o conjugado con un resto de colesterol) en seres humanos será adecuada para administración al menos una vez al día. Los análogos peptídicos de OXM desvelados en el presente documento son más convenientes para fines terapéuticos que OXM nativa, que requiere dosificación tres veces al día. En segundo lugar, el perfil de tolerabilidad de los polipéptidos de la presente invención se anticipa que será similar a aquel de OXM nativa en seres humanos, que puede ser superior al de miméticos convencionales de GLP-1 como exenatida e liraglutida. La eficacia crónica de los análogos de OXM desvelados en el presente documento puede por tanto ser mejor que la de miméticos convencionales de GLP-1, tales como Byetta® (Amylin Pharmaceuticals), debido a las mínimas náuseas y vómitos, que han limitado típicamente las dosis para los miméticos de GLP-1. A diferencia del anterior, pueden no necesitarse valoraciones de dosis para mitigar las náuseas para los polipéptidos de esta invención.

En tercer lugar, no se han efectuado estudios sistemáticos para evaluar el potencial para mejorar el control de la glucosa. Ya que OXM es un potente agonista del receptor de glucagón, se tiene la expectativa de que la administración crónica pueda conducir a un deterioro del control de glucosa (hiperglucemia). Sin embargo, de manera inesperada, los análogos de OXM desvelados en el presente documento, que incorporan un coagonismo equilibrado del receptor de GLP-1 y de GCGR, proporciona reducciones potenciadas en la ingesta de comidas y peso corporal con la administración crónica y da como resultado una tolerancia a la glucosa mejorada. Los análogos peptídicos de OXM que tiene actividad de agonista dual del receptor de GLP-1 (GLP-1 R) y del receptor de glucagón (GCGR) se indican en el presente documento como (+/+). Los análogos peptídicos que son solo agonistas de GLP-1 se indican en el presente documento como (+/0).

Producir unos análogos peptídicos de OXM de larga duración no ha sido directo. Los estudios iniciales se enfocaron en conjugación específica de sitio de un sustituyente de polietilenglicol (PEG) voluminoso en ubicaciones prometedoras a lo largo del péptido. Sorprendentemente, la adición de PEG en todas las posiciones probadas dio como resultado una reducción significativa en la potencia de GCGR y/o GLP-1R. Por lo tanto se investigaron otros procedimientos para mejorar propiedades farmacocinéticas, mientras que se mantenía la actividad de GCGR. La adición de un conjugado de colesterol a varias posiciones en el péptido señaló a la conjugación C-terminal como el procedimiento más favorable. Los estudios *in vitro* e *in vivo*, sin embargo, indicaron que la coesterilación dio como resultado un desplazamiento de potencia en suero significativo y disminuyó la eficacia *in vivo*. Por lo tanto, la investigación posterior dio como resultado la inclusión no trivial de un enlazante hidrófilo entre el péptido y el grupo colesterol, o la adición directa de una cadena de acilo al resto C-terminal.

Las indicaciones primarias para las que los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden usarse son el tratamiento de la obesidad y/o diabetes. Las indicaciones secundarias son síndrome metabólico, hiperglucemia, alteración de la glucosa en ayunas, y otros estados prediabéticos. Las indicaciones adicionales incluyen todas las indicaciones para GLP-1, tales como síndrome del intestino irritable y otros trastornos de la absorción del intestino, isquemia, ictus, y trastornos neurológicos incluyendo ansiedad, deterioro cognitivo, y enfermedad de Alzheimer.

En base a estudios publicados en seres humanos con OXM, se anticipa que los análogos de OXM desvelados en el presente documento muestran una eficacia al menos comparable, si no superior, y un mejor perfil de seguridad que los agentes anti-obesidad actuales, tales como orlistat (Xenical® (Roche), un inhibidor de lipasa) y sibutramina (Meridia® (Abbott Laboratories), un inhibidor de la recaptación de serotonina/norepinefrina), para los que la intolerancia GI (diarrea, flatulencias) e hipertensión son efectos secundarios frecuentes, respectivamente.

En aspectos particulares, los análogos peptídicos de OXM incluyen opcionalmente un grupo protector unido covalentemente al grupo amino N-terminal. Un grupo protector unido covalentemente al grupo amino N-terminal del péptido reduce la reactividad del amino término en condiciones *in vivo*. Los grupos amino protectores incluyen -alquilo C₁₋₁₀, -alquilo C₁₋₁₀ sustituido, -alqueno C₂₋₁₀, -alqueno C₂₋₁₀ sustituido, arilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-arilo, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, o -C(O)-O-arilo. En realizaciones particulares, el grupo protector del término amino se selecciona del grupo que consiste en acetilo, propilo, succinilo, bencilo, benciloxicarbonilo, y t-butiloxicarbonilo. La desaminación del aminoácido N-terminal es otra modificación que está contemplada para reducir la reactividad del término amino en condiciones *in vivo*.

Los análogos peptídicos de OXM pueden modificarse para tener un grupo protector unido covalentemente al grupo carboxi C-terminal, que reduce la reactividad del término carboxi en condiciones *in vivo*. Por ejemplo, los grupos de ácido carboxílico del péptido, ya sean carboxilo-terminal o cadena lateral, pueden proporcionarse en forma de una sal

o un catión farmacéuticamente aceptable, o esterificarse para formar un éster C₁₋₆, o convertirse en una amida de fórmula NRR₂ en la que R y R₂ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₆, o combinarse para formar un anillo heterocíclico, tal como un anillo de 5 o 6 miembros. El grupo protector del término carboxi se une preferentemente al grupo α-carbonilo del último aminoácido. Los grupos protectores del término carboxi incluyen, pero sin limitación, amida, metilamida, y etilamida. Los grupos amino del péptido, ya sean N-terminal o cadena lateral, pueden estar en forma de una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable, tal como HCl, HBr, acético, benzoico, tolueno sulfónico, maleico, tartárico, y otras sales orgánicas, o pueden modificarse a alquilo C₁₋₆ o dialquil amino o convertirse adicionalmente en amida.

Los análogos peptídicos de OXM que son capaces de actuar como agonistas duales de GLP-1 y glucagón comprenden la secuencia de aminoácidos de oxintomodulina de humano (OXM) mostrada en SEC ID N°: 1, en la que el segundo aminoácido del N-terminal se sustituye por un aminoácido que hace que el péptido sea resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV; un resto lipídico o de colesterol unido covalentemente al análogo peptídico de OXM; opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y opcionalmente tiene un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; En realizaciones adicionales, el péptido carece adicionalmente de la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104). En general, los análogos peptídicos de OXM que tienen la estructura anterior actuarán como un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón y tienen una semivida en suero mayor que la semivida en suero de la OXM nativa de ser humano.

En realizaciones más específicas, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X₁ es un resto de D-serina o de ácido α-aminoisobutírico (aib); X₂ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₃ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₄ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104) o un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En una realización adicional, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X₁ es un resto de D-serina o de ácido α-aminoisobutírico (aib); X₂ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₃ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₄ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En una realización adicional, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Ac_b), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Ac_x); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano

carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₃ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₄ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), o de O-metil-L-homoserina (o);

5 Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104) o un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En realizaciones específicas adicionales, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

15 HX₁QGTFTSDYSX₂YLDX₃X₄X₅AX₆DFVQWLX₇NTK (SEC ID N°: 106)

en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Ser (S) o Lys (K); X₃ es Ser (S) o Glu (E); X₄ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₆ es Gln (Q) o Lys (K); X₇ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104) o un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En una realización adicional, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

HX₁QGTFTSDYSX₂YLDX₃X₄X₅AX₆DFVQWLX₇NTIC (SEC ID N°: 106)

35 en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Ser (S) o Lys (K); X₃ es Ser (S) o Glu (E); X₄ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₆ es Gln (Q) o Lys (K); X₇ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En una realización adicional, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura

50 Z₁-P-L₁-Z₂

en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

HX₁QGTFTSDYSX₂YLDX₃X₄X₅AX₆DFVQWLX₇NTKRNRNNIA (SEC ID N°: 107)

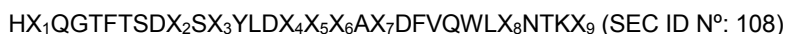
en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu);

ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Ser (S) o Lys (K); X₃ es Ser (S) o Glu (E); X₄ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₆ es Gln (Q) o Lys (K); X₇ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En realizaciones específicas adicionales, el análogo peptídico de OXM puede representarse por la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X₂ es Tyr o Lys; X₃ es Ser (S) o Lys (K); X₄ es Ser (S) o Glu (E); X₅ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X₆ es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X₇ es Gln (Q) o Lys (K); X₈ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); X₉ es opcional, pero cuando está presente es uno o más restos de ácido gamma-glutámico. Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, L₁ es opcional pero cuando está presente es la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 104) o un resto enlazante; Z₂ es opcional pero cuando está presente es un resto de lisina (K), un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico, un resto de lisina unido covalentemente a un resto de colesterol, un resto de cisteína (C), un resto de cisteína unido covalentemente a un resto lipídico; un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol; y P o Z₂ incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. L₁-Z₂ pueden unirse al aminoácido C-terminal de P o a un aminoácido interno de P.

En cada una de las realizaciones anteriores, el resto lipídico o de colesterol puede unirse directa o indirectamente a la cadena lateral de un aminoácido. Cuando el resto lipídico o de colesterol se une indirectamente a la cadena lateral del aminoácido, el resto lipídico o de colesterol se une a la cadena lateral del aminoácido mediante un resto enlazante. En aspectos particulares, el lípido o colesterol está unido directamente a la cadena lateral de un aminoácido que se une a continuación al análogo peptídico de OXM mediante un resto enlazante (L₁).

En realizaciones particulares de los análogos de OXM desvelados en el presente documento, cuando los restos 16 y 20 son Glu y Lys, respectivamente, las cadenas laterales de dichos restos pueden participar en el puente de lactama entre dichos restos de Glu y Lys.

En muchas realizaciones, el resto enlazante es un enlazante hidrófilo. Sin embargo, la estructura química del resto enlazante no es crítica, ya que sirve principalmente como espaciador. Sin embargo, en determinadas realizaciones, el resto enlazante puede por sí mismo proporcionar propiedades mejoradas a los análogos peptídicos de OXM. Los ejemplos de restos enlazantes incluyen, pero sin limitación, aminoácidos y péptidos; enlazantes de alquilo, tales como -NH-(CH₂)_s-C(O)-, en los que s = 2-20, estos enlazantes de alquilo pueden sustituirse adicionalmente por cualquier grupo que no sea de obstaculización estérica, tal como un alquilo inferior (por ejemplo, C₁₋₆), acilo inferior, halógeno (por ejemplo, Cl, Br), CN, NH₂, fenilo, y similares; un polímero etoxi que incluye de una a doce unidades etoxi; Tds (ácido 1-amino-4,7,10- trioxa-13-tridecanamina-succinámico); y uno, dos, tres, o más restos de ácido gamma-glutámico.

En general, el resto enlazante está unido covalentemente al aminoácido C-terminal del péptido (P) y Z₂ está unido covalentemente al resto enlazante. En aspectos particulares, el resto enlazante está unido covalentemente a un aminoácido interno de P y Z₂ está unido covalentemente al resto enlazante. En aspectos adicionales, cuando L₁-Z₂ están unidos covalentemente a un aminoácido interno de P, X₉ puede incluir uno o más restos de ácido gamma-glutámico.

Los análogos peptídicos de OXM incluyen diaestereómeros así como sus formas racémicas y enantioméricamente puras resueltas. En general, los aminoácidos están en forma L con aminoácidos particulares en forma D. Como se conoce en la técnica, los aminoácidos individuales pueden representarse del siguiente modo: A=Ala=Alanina; C=Cys=Cisteína; D=Asp=Ácido aspártico; E=Glu=Ácido glutámico; F=Phe= Fenilalanina; G=Gly=Glicina;

H=His=Histidina; I=Ile=Isoleucina; K=Lys=Lisina; L=Leu=Leucina; M=Met=Metionina; N=Asn=Asparagina; P=Pro=Prolina; Q=Gln=Glutamina; R=Arg=Arginina; S=Ser=Serina; T=Thr=Treonina; V=Val=Valina; W=Trp=Triptófano; and Y=Tyr=Tirosina.

5 La Tabla 1 muestra las estructuras para un número representativo de análogos peptídicos de OXM sobre la molécula de OXM de longitud completa que tienen actividad tanto en el receptor de glucagón como en el receptor de GLP-1 (+/+). Los análogos peptídicos de OXM OXM29, 208, 209 y 229 son precursores de análogos peptídicos (péptidos tiolados) que se usaron para la reacción de conjugación con los restos bromo-colesterol

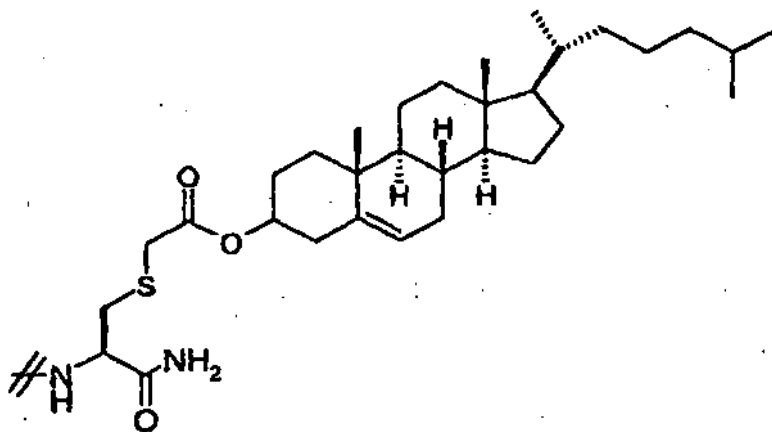
Tabla 1 Análogos peptídicos (+/+) de OXM		Estructura	
SEC ID N°	Nombre		
4	OXM29	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
8	OXM36	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
12	OXM70	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
19	OXM110	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAK(palmitoyl)-CONH₂	
21	OXM115	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁷-CONH₂	
24	OXM177	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAK(palmitoyl)-CONH₂	
25	OXM208	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
26	OXM209	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_oNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
27***	OXM212	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
28	OXM213	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_oNTKRNRRNNIAC⁴-CONH₂	
29	OXM216	H_αQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWL_MNTKRNRRNNIAC⁷-CONH₂	

30	OXM229	HsQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-C-CONH₂
31	OXM237	HsQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-C7-CONH₂
32	OXM238	HsQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-C5-CONH₂
33	OXM259	H-Acx-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
34	OXM260	H-Abu-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
35	OXM261	H-(D-Abu)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
36	OXM262	H-Nva-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
37	OXM263	H-Cpa-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
38	OXM264	H-Prg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
39	OXM265	H-Alg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
40	OXM266	H-(2-Cha)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂

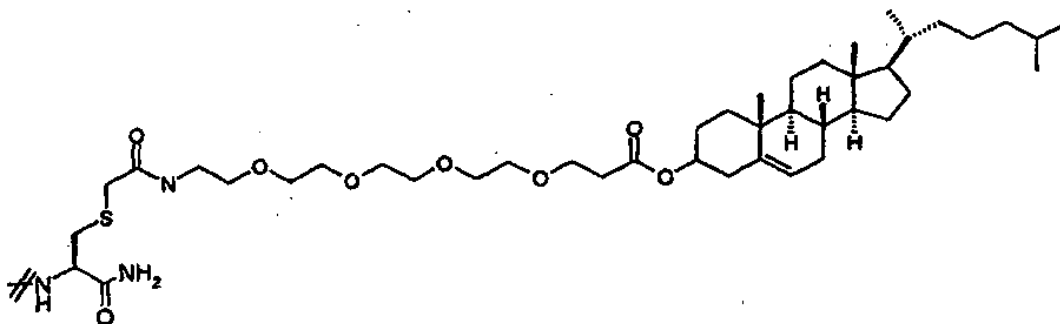
41	OXM267	H-(Dtbg)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
42	OXM268	H-Vg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
43	OXM306	H-Acp-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
44	OXM307	H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂
45	OXM308	H-Acpe-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-CONH₂

α = ácido α -aminobutírico; s = D-Ser; m = sulfoxido de metionina; n = norleucina; o = O-metil-L-homoserina; Acx = ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico; Abu = ácido α -aminobutírico; D-Abu = ácido D- α -aminobutírico; Nva = ácido aminovalérico; Cpa = β -ciclopropil-alanina; Prg = propargilglicina; Alg = alilglicina; 2-Cha = ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico; D-tbg = D-tercbutilglicina; Vg = vinilglicina; Acp = ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico; Acb = ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico; Acpe = ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico;
C₄ = Cys(colest-5-en-3-il)-[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);
C₅ = Cys(CH₂CONH₂), correspondiente a un resto de cisteína en el que el tiol de la cadena lateral se hizo reaccionar con iodoacetamida;
C₇ = Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato] o Cys(Oxa4-colesterol).

Los análogos peptídicos de OXM OXM36 y OXM115 se prepararon a partir de OXM229, que incluye al péptido de OXM nativo de ser humano pero con una D-serina en la posición de aminoácido 2 y un resto de cisteína en el enlace peptídico en el C-término y en el que el grupo carboxi C-terminal se ha amidado. OXM36 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRMAC₄-CONH₂ (SEC ID N°: 8) en la que C₄ es un resto de cisteína en la que se une covalentemente colest-5-en-3-il [1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato como se muestra a continuación.



OXM115 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRNNIAC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 21) en la que el C₇ es un colest-5-en-3-il 1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato Cys(Oxa4-colesterol)) como se muestra a continuación.



C₇ difiere de C₄ en que tiene un espaciador hidrófilo formado por cuatro repeticiones de etilenglicol (unidades etoxi) entre el grupo colesterol y el resto de cisteína. El grupo C₇ aumenta la solubilidad del conjugado resultante. Además, en presencia de plasma sérico, el conjugado péptido-C₇ muestra un desplazamiento en suero menos prominente que los conjugados péptido-C₄. Se descubrió que esto es importante para mantener una actividad equilibrada óptima en los dos receptores, GLP-1R y receptor de glucagón. Los resultados mostrados en los Ejemplos ilustran este aspecto.

Los análogos peptídicos de OXM OXM70 y OXM216 se prepararon a partir de OXM229, que incluye al péptido de OXM nativo de ser humano pero con un ácido α -aminoisobutírico en la posición de aminoácido 2 y con un resto de cisteína en el enlace peptídico en el C-término y en el que el grupo carboxi C-terminal se ha amidado. OXM70 tiene la estructura HaQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRNNIAC₄-CONH₂ (SEC ID N°: 12) en la que C₄ es colest-5-en-3-il [1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato como se muestra para OXM36. OXM216 tiene la estructura HaQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRNNIAC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 29) en la que el C₇ es un colest-5-en-3-il 1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato (o Cys(Oxa4- colesterol)) como para OXM115.

El análogo peptídico de OXM OXM212 se preparó a partir de OXM208, que incluye el péptido de OXM humano nativo pero con un ácido α -aminoisobutírico en la posición de aminoácido 2, norleucina en el lugar del resto de metionina en la posición 27, con un resto de cisteína en enlace peptídico en el C-término en el que el grupo carboxilo C-terminal se ha amidado. OXM212 tiene la estructura HaQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLnNTKRNRNNIAC₄-CONH₂ (SEC ID N°: 26) en la que C₄ es colest-5-en-3-il [1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato como se muestra para OXM36.

El análogo peptídico de OXM OXM213 se preparó a partir de OXM209, que incluye el péptido de OXM humano nativo pero con un ácido α -aminoisobutírico en la posición de aminoácido 2, O-metil-L-homoserina en el lugar del resto de metionina en la posición 27, con un resto de cisteína en enlace peptídico en el C-término en el que el grupo carboxilo C-terminal se ha amidado.

OXM213 tiene la estructura HaQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLYNTKRNRRNNIAC₄-CONH₂ (SEC ID N°: 28) en la que C₄ es colest-5-en-3-il {[2R]-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio} acetato como se muestra para OXM36.

OXM237 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIAC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 31). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, Met(O) en la posición 27, y un Cys(Oxa₄-colesterol) (C₇) en el sitio de la posición 38.

OXM238 se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, Met(O) en la posición 27, y un Cys(acetamida) (C₅) en el sitio de la posición 38. Este péptido tiene la misma secuencia peptídica de OXM237 y es un péptido de control sin colesterol pero con el tiol de la cisteína bloqueado con acetamida.

OXM259-OXM268 y OXM306-308 (como se muestran en la Tabla 1) tienen la secuencia de aminoácidos de OXM pero en la que el aminoácido en la posición 2 se ha sustituido por un aminoácido no natural para identificar sustituciones de aminoácidos que confieran resistencia a la actividad catalítica de DPP4.

Los análogos peptídicos de OXM que carecen de la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 55) también pueden mostrar actividad agonista completa sobre los receptores de GLP-1 y de glucagón. Estos análogos peptídicos de OXM junto con algunos péptidos adicionales basados en el péptido de OXM de tamaño completo se muestran en la Tabla 2. Estos análogos peptídicos de OXM truncados son variantes del género de péptidos K de glucagón (GcgK) que se desvelaron en la Solicitud Internacional Publicada N° WO 2007/100535 de cesión común. Los péptidos de GcgK son péptidos donde la secuencia OXM se ha truncado en el C-terminal para eliminar los siete restos de aminoácidos en el C-terminal. El péptido resultante es aquel del glucagón con un resto de lisina adicional en C-terminal. Este péptido de GcgK es comparable con un patrón +/- en el que los péptidos muestran potencia subnanomolar tanto en GLP-1R y GCGR. Por el contrario, OXM nativa muestra potencia nanomolar en los dos receptores. Una ventaja adicional del péptido de GcgK es que los dos restos básicos de arginina en C-terminal se han eliminado. Esto fue importante para la construcción de análogos peptídicos lipídicos (acilados o colesterilados) que tienen actividad de agonista dual de GLP-1/GCGR. Nuestros datos muestran que los análogos peptídicos lipídicos con un pl por encima de 7 basados en la secuencia de OXM estimulan la desgranulación de mastocitos mientras que los análogos peptídicos lipídicos con un pl de aproximadamente 5 no estimulan la desgranulación de mastocitos (véase el Ejemplo 11). Por lo tanto, en base a nuestros resultados, para reducir el riesgo de que los lípidos estimulen la desgranulación de mastocitos, el pl para análogos peptídicos lipídicos debe ser de aproximadamente 5. Por lo tanto, en aspectos particulares, los análogos peptídicos lipídicos tienen un pl de menos de 6,0. En aspectos adicionales, los análogos peptídicos tienen un pl de entre 4,5 y 6,0. En un aspecto adicional, los análogos peptídicos tienen un pl de aproximadamente 5,4. La reducción del pl se efectuó usando una o más de las siguientes diferentes estrategias: 1) sustitución de restos en el péptido, 2) introducción de un grupo carboxilato en el C-terminal, y 3) introducción de restos negativos, tales como uno o más restos de ácido gamma-carboxi-glutámico, como espaciadores.

Por lo tanto, en un aspecto los análogos peptídicos de OXM con un pl de menos de 6,0, el grupo acilo o colesterol está unido covalentemente al péptido mediante un espaciador que comprende dos restos de ácido gamma-carboxi-glutámico. Los ejemplos de estos análogos peptídicos incluyen aquellos análogos peptídicos mostrados en la Tabla 2. Por ejemplo, los péptidos con un pl de aproximadamente 5,4 incluyen, pero sin limitación, OXM345, OXM380, OXM381, OXM392, OXM395, OXM398, OXM399, OXM400, y OXM401. En otro aspecto de análogos peptídicos con un pl de menos de 6,0, el grupo acilo o colesterol está unido covalentemente a un aminoácido interno en los análogos peptídicos mediante un espaciador que comprende uno o dos restos de ácido gamma-carboxi-glutámico y el péptido incluye adicionalmente uno o más restos de ácido gamma-carboxi-glutámico unidos covalentemente al resto de lisina en el C-terminal. Los ejemplos de estos análogos peptídicos incluyen, pero sin limitación, OXM407, OXM408, OXM414, y OXM418. En otro aspecto de análogos peptídicos con un pl de menos de 6,0, el grupo acilo o colesterol está unido covalentemente al C-terminal del péptido mediante un espaciador que comprende un resto de ácido gamma-carboxi-glutámico y el péptido incluye adicionalmente una o más sustituciones de aminoácidos para reducir el pl del péptido. OXM374 es un ejemplo de dichos análogos peptídicos.

Por lo tanto, se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTK (SEC ID N°: 109) en la que el segundo aminoácido del N-terminal del péptido se sustituye por un aminoácido que hace al péptido resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV; el péptido comprende un resto lipídico o de colesterol unido covalentemente a un péptido mediante un espaciador que comprende un resto o más de ácido gamma-glutámico; el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido; en el que en análogo peptídico tiene un pl de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón, y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. En aspectos particulares, los análogos peptídicos tienen un pl de entre 4 y 6, o un pl de aproximadamente 5,0, por ejemplo, un pl de aproximadamente 5,4.

En aspectos adicionales, el aminoácido sustituido por el segundo aminoácido del N-terminal del análogo peptídico se selecciona del grupo que consiste en D-serina, ácido α-aminoisobutírico, y ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico.

En aspectos particulares, el análogo peptídico incluye un resto de colesterol unido covalentemente al grupo tiol de un resto de cisteína que está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal del análogo

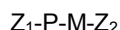
peptídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto de colesterol está unido covalentemente al grupo tiol mediante un enlazante hidrófilo, el cual en realizaciones particulares es un polímero etoxi que incluye de una a doce unidades etoxi, por ejemplo, un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

- 5 En aspectos particulares, el análogo peptídico incluye un resto lipídico unido covalentemente al grupo e-amino de un resto de lisina; en realizaciones particulares, el resto lipídico es un ácido graso, tal como un resto de palmitoilo, miristoilo o estearoilo. En una realización adicional, el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En una realización adicional, el resto lipídico se une covalentemente al grupo e-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina unido al resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico.

- 15 En aspectos adicionales, el análogo peptídico además incluye una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 10, 12, 16, 17, 18, y 27. En realizaciones particulares, el análogo peptídico incluye una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en tirosina por lisina en la posición 10, lisina por serina en la posición 12, serina por ácido glutámico o ácido α -aminoisobutírico en la posición 16, arginina por ácido glutámico en la posición 17, arginina por alanina en la posición 18, glutamina por lisina en la posición 20, y metionina por norleucina u O-metil-L-homoserina en la posición 27.

- 20 En una realización adicional, la tirosina en la posición 10 en el análogo peptídico se sustituye con una lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En otra realización, la glutamina en la posición 20 en el análogo peptídico se sustituye con lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino de la lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico. En cualquiera de las realizaciones, el análogo peptídico incluye adicionalmente uno o más restos de ácido gamma-glutámico unidos covalentemente al C-terminal.

- 25 Se proporciona adicionalmente un análogo peptídico que comprende la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos



- 30 en la que X_1 es una D-serina, ácido α -aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o resto de ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe); X_2 es un resto de tirosina (Y) o de lisina (K); X_3 es un resto de serina (S) o de lisina (K); X_4 es un resto de serina (S), de ácido α -aminoisobutírico (aib), o de ácido glutámico (E); X_5 es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E); X_6 es un resto de arginina (R) o de alanina (A); X_7 es un resto de glutamina (Q) o de lisina (K); X_8 es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o); X es un resto de ácido gamma-glutámico (γ Glu); X_{10} es un resto de ácido gamma-glutámico (γ Glu) o está ausente; Z_1 es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal, M es (i) un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol mediante un enlazante hidrófilo, (ii) un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico, o (iii) un resto lipídico, en el que M está unido covalentemente a un aminoácido C-terminal o interno de P mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico; y Z_2 es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo. En el que en análogo peptídico o sal del mismo tiene un pl de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón. En aspectos particulares, los análogos peptídicos tienen un pl de entre 4 y 6, o un pl de aproximadamente 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, o 5,9, o un pl de aproximadamente 5,4 a 5,5.

- 45 En aspectos adicionales del análogo peptídico, M es un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol con un enlazador hidrófilo y el resto de cisteína está unido al C-terminal de P. En realizaciones adicionales, en enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi, que en aspectos particulares pueden incluir, por ejemplo, cuatro unidades etoxi.

- 50 En aspectos adicionales, M es un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está unido al C-terminal de P o M es un resto de lisina unido covalentemente a uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está en posición X_2 o X_7 de P. En aspectos particulares, el resto lipídico es un resto de palmitoilo, miristoilo o estearoilo. Los ejemplos de estos análogos peptídicos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Análogos peptídicos de OXM (+/+)		
SEC ID N°:	Nombre	Estructura
46	OXM290	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC-CONH ₂
47	OXM291	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
48	OXM292	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
49	OXM293	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
50	OXM294	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
51	OXM301	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC ₇ -CONH ₂
52	OXM302	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTKC ₇ -CONH ₂
53	OXM303	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC ₇ -CONH ₂
54	OXM304	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC ₇ -CONH ₂
55	OXM305	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC ₇ -CONH ₂
56	OXM311	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK(Palmitoyl)-CONH ₂
57	OXM312	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK(Palmitoyl)-CONH ₂
58	OXM314	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK-Tids-K(Palmitoyl)-CONH₂
59	OXM313	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-Tids-K(Palmitoyl)-CONH₂
60	OXM317	CONH₂
61	OXM318	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -CONH ₂
62	OXM319	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -CONH ₂
63	OXM321	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC ₇ -CONH ₂
64	OXM323	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -CONH ₂
65	OXM325	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC ₇ -COOH
66	OXM327	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -CONH ₂
67	OXM329	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -COOH
68	OXM330	HsQGTFSTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC₇-E-K(Palmitoyl)-CONH₂
69	OXM345	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -COOH
70	OXM355	HsQGTFSTSDYSKYLDSSRAAQDFVQWLMNTK-γ-E-C ₄ -COOH

71	OXM357	HsQGTF TSDYSKYLD SRAA QDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
72	OXM359	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
73	OXM361	HsQGTF TSDYSKYLD SRAA QDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
74	OXM373	HsQGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
75	OXM374	HsQGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
76	OXM380	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₇ -COOH
77	OXM381	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₉ -COOH
78	OXM383	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₇ -COOH
79	OXM388	HsAcb-QGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₇ -COOH
80	OXM392	HsQGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between E and K)
81	OXM395	HsQGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between E and K)
82	OXM398	H-Acb-QGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between E and K)
83	OXM399	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -COOH
84	OXM400	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -COOH
85	OXM401	H-Acb-QGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -COOH
86	OXM404	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
87	OXM406	HsQGTF TSDYSKYLDERRA QDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -CONH ₂
88	OXM407	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK-γE-γE-CONH₂
89	OXM408	HsQGTF TSDYSKYLD SRRACQDFVQWLMNTK-γE-γE-CONH₂
90	OXM409	HsQGTF TSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLD SRRACQDFVQWLMNTK-CONH₂

91	OXM410	HsQGTFSTSDYSKYLDERRAK(γE-γE-palmitoyl)DFVQWLMNTK-CONH₂
92	OXM411	HsQGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
93	OXM412	HsQGTFSTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-C₁₁-COOH
94	OXM413	HsQGTFSTSDYSKYLDERRAQDFVK(DOTA)WLMNTK-γE-C₁₀-CONH₂
95	OXM414	HsQGTFSTDK(γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
96	OXM415	HsQGTFSTDK(palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
97	OXM416	HsQGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
98	OXM417	H-Acb-QGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
99	OXM418	HsQGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
100	OXM419	HsQGTFSTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
101	OXM420	H-Acb-QGTFSTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
102	OXM421	HsQGTFSTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-C₁₂-COOH

α = ácido α-aminoisobutírico (Aib); s = D-Ser; K(Pam) = K(palmitoil); m = sulfoxido de metionina; Acb = ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico; C₁ = Cys(mPEG)₂ 5 kDa; C₂ = Cys(mPEG)₂ 20 kDa; C₃ = Cys(mPEG)₂ 40 kDa; cada uno correspondiente a un resto de cisteína PEGilado a través del tiol de la cadena lateral con metoxiPEG lineal (mPEG) o mPEG ramificado [(mPEG)₂] del PM indicado; C₄ = Cys(colest-5-en-3-il 1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato); C₅ = Cys(CH₂CONH₂), correspondiente a un resto de cisteína en el que el tiol de la cadena lateral se hizo reaccionar con iodoacetamida; C₆ = Cys(mPEG)₂ 60 kDa, cada uno correspondiente a un resto de cisteína PEGilado a través del tiol de la cadena lateral con metoxiPEG lineal (mPEG) o mPEG₂ ramificado de mPEG [(mPEG)₂] del PM indicado; C₇ = Cys(colest-5-en-3-il 1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato) o Cys(Oxa4-colesterol) C₈ = Cys(N-etilmaleimido). C₉ = S-[1-[46-(colest-5-en-3-iloxi)-3,43,46-trioxo-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-4,44-diazahexatetracont-1-il]-2,5-dioxopirrolidin-3-il]-L-cisteína o Cys(mal-oxa₁₂-colesterol) C₁₀ = S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-il]-L-cisteína o Cys(oxa₁₂-colesterol) C₁₁ = S-[78-(colest-5-en-3-iloxi)-2,78-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-tetracosaoxa-3-azaoctaheptacont-1-il]-L-cisteína o Cys(oxa₂₄-colesterol) C₁₂ = S-[38-(colest-5-en-3-iloxi)-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-undecaaxa-3-azaotriaccont-1-il]-L-cisteína o Cys(oxa₁₂-O-colesterol) Tlds= ácido 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamina succinimico YE= ácido gamma glutámico	
---	--

El péptido OXM290 es el precursor para OXM301 y OXM291 a 294 son precursores para los restantes análogos peptídicos en la Tabla 2. OXM301 es un análogo que tiene D-Ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, para los restos Arg₁₇ y Arg₁₈, y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) para propiedades farmacocinéticas mejoradas *in vivo*. Las sustituciones en Arg₁₇ y Arg₁₈ se efectuaron para aumentar la estabilidad *in vivo*, ya que estos restos son sitios principales de escisión proteolítica.

OXM302 es un análogo peptídico que carece de la secuencia de aminoácidos RNRNNIA (SEC ID N°: 96) en C-terminal (véase la Solicitud Internacional Publicada N° WO 2007/100535 de cesión común). Por tanto, OXM302 es un aminoácido más largo que el péptido de glucagón en un resto de lisina en C-terminal. En OXM302, que tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 52) hay una D-Ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) para propiedades farmacocinéticas mejoradas *in vivo*.

OXM303 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 53). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ mejora la estabilidad y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM304 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 54). La D-Ser en la posición 2 proporciona resistencia a DPPIV, la sustitución por Glu en el resto Arg₁₇ mejora la estabilidad y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM305 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 55). La D-Ser en la posición 2 proporciona resistencia a DPPIV, la sustitución por Ala en el resto Arg₁₈ mejora la estabilidad y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM311 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-K(palmitoilo)-CONH₂ (SEC ID N°: 56). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV y el grupo K(palmitoilo) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM312 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-K(palmitoilo)-CONH₂ (SEC ID N°: 57). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ mejora la estabilidad y el grupo K(palmitoilo) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM314 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-Ttds-K(palmitoilo)-CONH₂ (SEC ID N°: 58). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV y el grupo K(palmitoilo) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico. El Ttds (ácido 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamina succinímico) es un enlazante que actúa como espaciador flexible e hidrófilo entre la secuencia peptídica y el grupo K(palmitoilo).

OXM313 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-Ttds-K(palmitoilo)-CONH₂ (SEC ID N°: 59). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ mejora la estabilidad y el grupo Ttds-K(palmitoilo) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM317 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-CONH₂ (SEC ID N°: 60). En el péptido, hay una D-ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, y un resto de ácido gamma-glutámico unido a colest-5-en-3-il[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio} acetato (C₄) para mejorar las propiedades farmacocinéticas *in vivo*. El resto de gamma-glutámico (γE) es un enlazante que actúa como un espaciador flexible entre la secuencia peptídica y el grupo C₄.

OXM318 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-CONH₂ (SEC ID N°: 61). La D-Ser en la posición de aminoácido 2 proporciona resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ mejora la estabilidad y el grupo γE-C₄ mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM319 tiene la estructura HaQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂ (SEC ID N°: 62). En el péptido, hay un Aib en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, y el grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico.

OXM321 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRNNIA-γE-C₄-CONH₂ (SEC ID N°: 63). Es un análogo que tiene D-Ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ y un grupo C(-colesterol) (C₄) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo*. Las sustituciones en Arg₁₇ y Arg₁₈ se efectuaron para aumentar la estabilidad *in vivo*, ya que estos restos son sitios principales de escisión proteolítica. El resto de gamma-glutámico (γE) es un enlazante que actúa como un espaciador flexible entre la secuencia peptídica y el grupo C₄.

OXM323 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKR-C**.CONH₂ (SEC ID N°: 64). La D-Ser en la posición 2 proporciona resistencia a DPPIV, la sustitución por Glu y Ala de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ proporciona un péptido con estabilidad mejorada y el grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) proporciona un péptido con propiedades farmacocinéticas mejoradas *in vivo*.

- 5 OXM325 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRRNNIAC₇CO₂H** (SEC ID N°: 65). Es un análogo que tiene D-Ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, para los restos Arg₁₇ y Arg₁₈, y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo*. Las sustituciones en Arg₁₇ y Arg₁₈ se efectuaron para aumentar la estabilidad *in vivo*, ya que estos restos son sitios principales de escisión proteolítica.

- 10 OXM327 tiene la estructura **HaQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC₇-CONH₂** (SEC ID N°: 66). La Aib en la posición 2 proporciona resistencia a DPPIV, la sustitución por Glu del resto Arg₁₇ proporciona un péptido con estabilidad mejorada y el grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) proporciona propiedades farmacocinéticas mejoradas *in vivo*.

OXM329 tiene la estructura **HaQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-CO₂H** (SEC ID N°: 67). El Aib en posición 2 proporciona resistencia a DPPIV y un grupo C(Oxa₄-colesterol) (C₇) proporciona un péptido con propiedades farmacocinéticas mejoradas *in vivo*. El resto de gamma-glutámico (γE) es un enlazante que actúa como un espaciador flexible entre la secuencia peptídica y el grupo C₄.

- 20 OXM330 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-γE-K(Pam)-CONH₂** (SEC ID N°: 68). Es un análogo que tiene D-Ser en la posición de aminoácido 2 para resistencia a DPPIV, sustitución por Glu y Ala, respectivamente, de los restos Arg₁₇ y Arg₁₈ y un grupo -K(palmitoilo) mejora las propiedades farmacocinéticas *in vivo* del análogo peptídico. El resto de gamma-glutámico (γE) es un enlazante que actúa como un espaciador flexible entre la secuencia peptídica y el grupo K(palmitoilo). Las sustituciones en Arg₁₇ y Arg₁₈ se efectuaron para aumentar la estabilidad *in vivo*, ya que estos restos son sitios principales de escisión proteolítica.

- 25 OXM345 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₄-COOH** (SEC ID N°: 69). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el grupo colesterol, un Cys(colesterol) en la posición 33 (C₄).

- 30 OXM355 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-COOH** (SEC ID N°: 70). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Lys₁₂Ser, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(colesterol) en la posición 32 (C₄). Está presente una serina en la posición 12 en la secuencia peptídica de GLP-1. Por lo tanto, se espera que tenga una potencia al menos comparable en el GLP-1R. La sustitución Lys₁₂Ser elimina un cambio positivo que da como resultado un pl de aproximadamente 5.

- 35 OXM357 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-COOH** (SEC ID N°: 71). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(colesterol) (C₄) en la posición 32. OXM357 difiere de OXM345 en que solo tiene un γ-Glu mientras que OXM345 tiene dos γ-Glu.

- 40 OXM359 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₇-COOH** (SEC ID N°: 72). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Lys₁₂Ser, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) en la posición 32 (C₇). Por tanto, OXM359 difiere de OXM355 en que tiene C₇ (grupo colesterol con el espaciador de tetraetilenglicol) en vez de C₄ (colesterol sin un espaciador de etilenglicol).

OXM361 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-C₇-COOH** (SEC ID N°: 73). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Arg₁₈Ala, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) en la posición 32 (C₇ en la tabla). La sustitución Arg₁₈Ala elimina una carga positiva que es importante para el ajuste del valor óptimo de pl a 5.

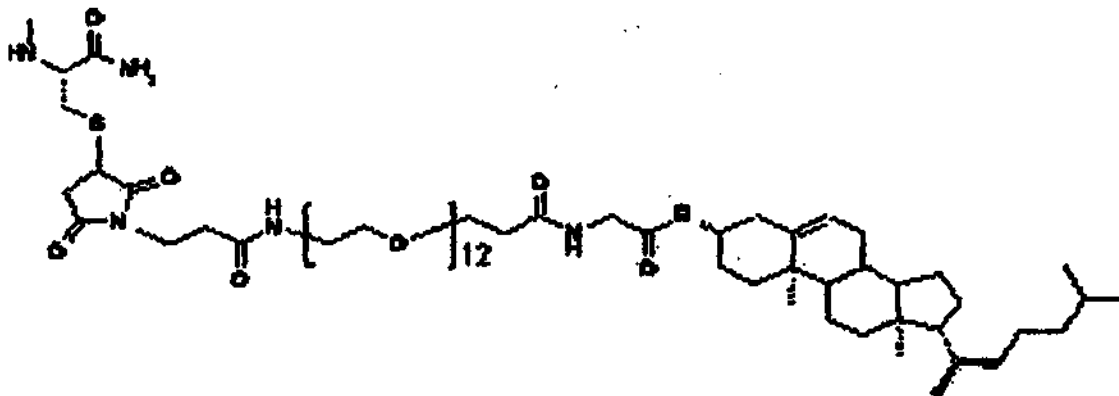
- 45 OXM373 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-C₄-COOH** (SEC ID N°: 74). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(colesterol) en la posición 32 (C₄). El Glu en posición 16 está presente en el péptido de exendina-4 por lo que se espera que esta sustitución sea al menos compatible con la activación de GLP-1R.

- 50 OXM374 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-C₇-COOH** (SEC ID N°: 75). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu, un ácido gamma-glutámico en la posición 31 como espaciador entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) en la posición 32 (C₇). Por tanto, la diferencia entre OXM373 y 374 se debe a la presencia del espaciador de tetraetilenglicol unido al grupo colesterol en OXM374.

- 55 OXM380 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₇-COOH** (SEC ID N°: 76). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como

espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) (C₇) en la posición 33. OXM380 tiene la misma secuencia peptídica de OXM345 pero difiere en el espaciador Oxa₄ unido al grupo colesterol.

OXM381 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-Cg-COOH (SEC ID N°: 77). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(maleimida-Oxa₁₂-colesterol) (C₉) en la posición 33. OXM381 tiene la misma secuencia peptídica de OXM345 y OXM380 difiriendo en el espaciador maleimida-Oxa₁₂ unido al colesterol. La estructura de C₉ se muestra a continuación.

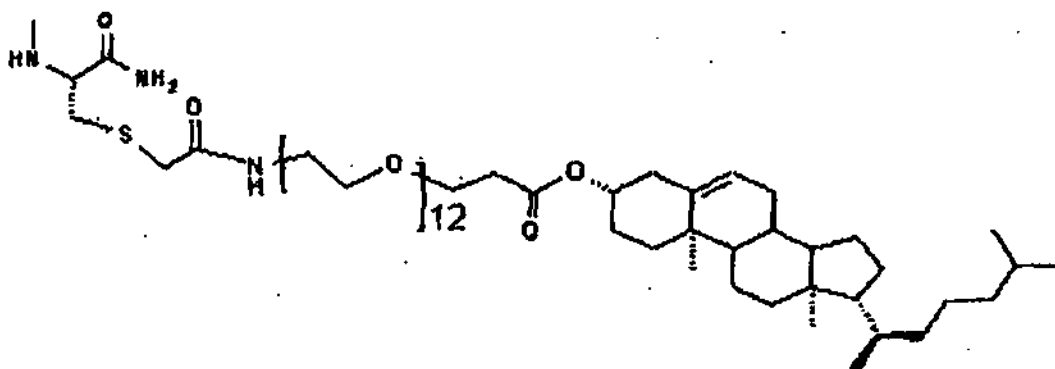


OXM383 tiene la estructura HαQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₇-COOH (SEC ID N°: 78). Se diseñó para contener Aib (α) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) (C₇) en la posición 33. OXM383 difiere de OXM380 únicamente respecto del aminoácido en la posición 2.

OXM388 tiene la estructura H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₇-COOH (SEC ID N°: 79). Se diseñó para contener Acb en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₄-colesterol) (C₇) en la posición 33. OXM388 difiere de OXM380 y 383 únicamente respecto del aminoácido en la posición 2.

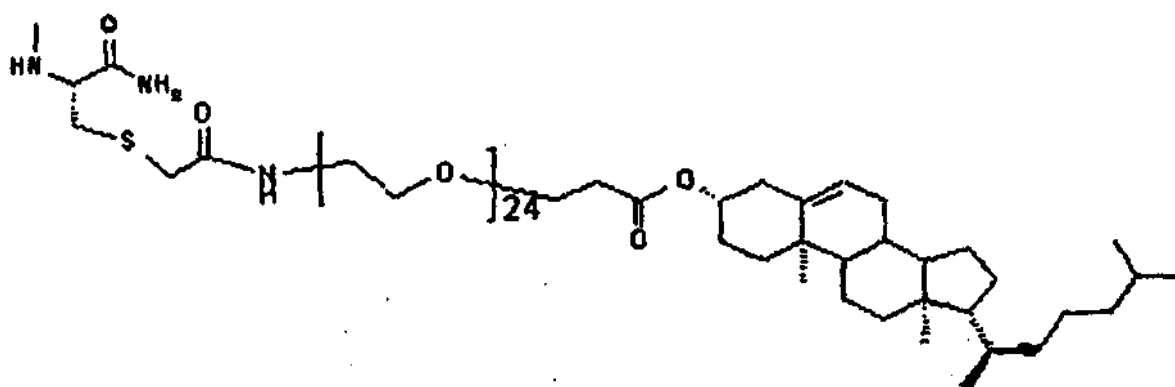
OXM392 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDERRAKDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (**punto de lactama entre E y K**) (SEC ID N°: 80). Se diseñó para contener Ser (s) en la posición 2, las sustituciones Ser₁₆Glu y Gln₂₀Lys en las que Glu₁₆ y Lys₂₀ se unen con un puente de lactama en las cadenas laterales, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. El puente de lactama está entre la posición i (16) e i+4 (20) y se pretende que establezca la conformación de alfa-hélice del péptido y que establezca el péptido contra degradación proteolítica.

El grupo C₁₀ difiere del grupo C₉ por el enlace tioéter que conecta el grupo tiol de la cisteína al Oxa₁₂-colesterol. En C₉ hay un enlace maleimida tioéter mientras que en C₁₀ hay un acetamida tioéter. La estructura de C₁₀ se muestra a continuación.

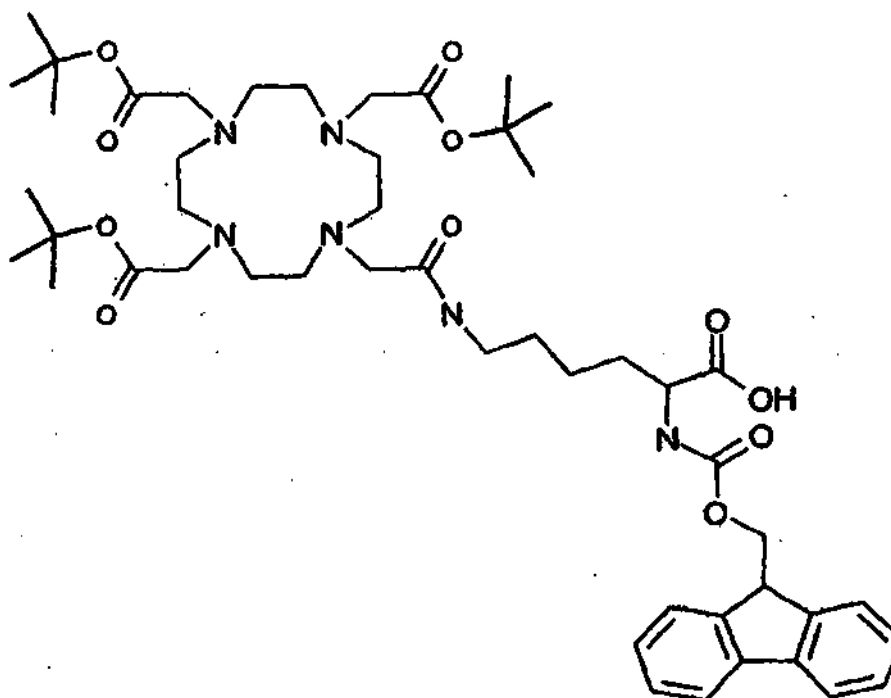


OXM395 tiene la estructura HαQGTFTSDYSKYLDERRAKDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (**punto de lactama entre E y K**) (SEC ID N°: 81). Se diseñó para contener Aib (α) en la posición 2, las sustituciones Ser₁₆Glu y Gln₂₀Lys en las que Glu₁₆ y Lys₂₀ se unen con un puente de lactama entre las cadenas laterales, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. El puente de lactama está entre la posición 16(i) y 20 (i+4) y se pretende que establezca la conformación de alfa-hélice del péptido y que establezca al péptido contra degradación proteolítica.

- 5 OXM398 tiene la estructura H-Acb-QGTFTSDYSKYLDERRAKFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₀-COOH (**punto de lactama entre E y K**) (SEC ID N°: 82). Se diseñó para contener Acb en la posición 2, las sustituciones Ser₁₆Glu y Gln₂₀Lys en las que Glu₁₆ y Lys₂₀ se unen con un puente de lactama entre las cadenas laterales, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. El puente de lactama está entre la posición 16 (i) e i+4 (20) y se pretende que establezca la conformación de alfa-hélice del péptido y que establezca el péptido contra degradación proteolítica.
- OXM392, 395 y 398 difieren únicamente en el aminoácido que está en posición 2.
- 10 OXM399 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₀-COOH (SEC ID N°: 83). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. OXM399 difiere de OXM392 únicamente en que carece del puente de lactama presente en OXM392.
- 15 OXM400 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₀-COOH (SEC ID N°: 84). Se diseñó para contener Aib (α) en la posición 2, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. OXM400 difiere de OXM395 únicamente en que carece del puente de lactama presente en OXM395.
- 20 OXM401 tiene la estructura H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₀-COOH (SEC ID N°: 85). Se diseñó para contener Acb en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. OXM401 difiere de OXM398 únicamente en que carece del puente de lactama presente en OXM398. OXM399, OXM40, y 401 difieren entre sí en el aminoácido en la posición 2.
- 25 OXM404 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-K(γ E-palmitoilo)-CONH₂ (SEC ID N°: 86). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el grupo palmitoilo, un Lys(γ E-palmitoilo) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- 30 OXM406 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₀-CONH₂ (SEC ID N°: 87). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- OXM407 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAK(γ E-palmitoilo)DFVQWLMNTK- γ E- γ E-CONH₂ (SEC ID N°: 88). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el grupo palmitoilo, un Lys(γ E-palmitoilo) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- 35 OXM408 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAK(γ E- γ E-palmitoilo)DFVQWLMNTK- γ E-CONH₂ (SEC ID N°: 89). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, un ácido gamma glutámico en la posición 31, y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo))] en la posición 20. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- 40 OXM409 tiene la estructura HsQGTFTSDK(γ E- γ E-palmitoilo)SKYLDSRRADFVQWLMNTK-CONH₂ (SEC ID N°: 89). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2 y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo))] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- 45 OXM410 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDERRAK(γ E- γ E-palmitoilo)DFVQWLMNTK-CONH₂ (SEC ID N°: 91). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu, y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo))] en la posición 20. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- 50 OXM411 tiene la estructura HsQGTFTSDK(γ E- γ E-palmitoilo)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂ (SEC ID N°: 92). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo))] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.
- OXM412 tiene la estructura HsQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C₁₁-COOH (SEC ID N°: 93). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₂₄-colesterol) (C₁₁) en la posición 33. OXM412 difiere de OXM399 por la longitud del espaciador Oxa unido al grupo colesterol. La estructura de C₁₁ se muestra a continuación.



OXM413 tiene la estructura $\text{HaDGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVK(DOTA)WLmNTK-}\gamma\text{E-}\gamma\text{E-C}_{10}\text{-CONH}_2$ (SEC ID N°: 94). Se diseñó como un péptido para obtención de imágenes para dirigirse a GLP-1R *in vivo*. La secuencia contiene Aib en la posición 2, un Asp en la posición 3 para proporcionar selectividad sobre GLP-1R, un Lys(DOTA) en la posición 24, un Met(O) en la posición 27, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-colesterol) (C₁₀) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal. La estructura de Fmoc-Lys(DOTA)-OH se muestra a continuación.



OXM414 tiene la estructura $\text{HsQGTFTSDK}(\gamma\text{E-palmitoilo})\text{SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-}\gamma\text{E-CONH}_2$ (SEC ID N°: 95). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos ácidos γ -glutámicos en la posición 31, una sustitución Ser₁₆Glu y un grupo palmitoilo unido a la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo)] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

OXM415 tiene la estructura $\text{HsQGTFTSDK}(\text{palmitoilo})\text{SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-}\gamma\text{E-}\gamma\text{E-CONH}_2$ (SEC ID N°: 96). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, un ácido γ -glutámico en la posición 31, una sustitución Ser₁₆Glu y un grupo palmitoilo unido a un resto de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E-palmitoilo)] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

OXM416 tiene la estructura $\text{H}\alpha\text{QGTFTSDK}(\gamma\text{E-}\gamma\text{E-palmitoilo})\text{SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH}_2$ (SEC ID N°: 97). Se diseñó para contener Aib (α) en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo)] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

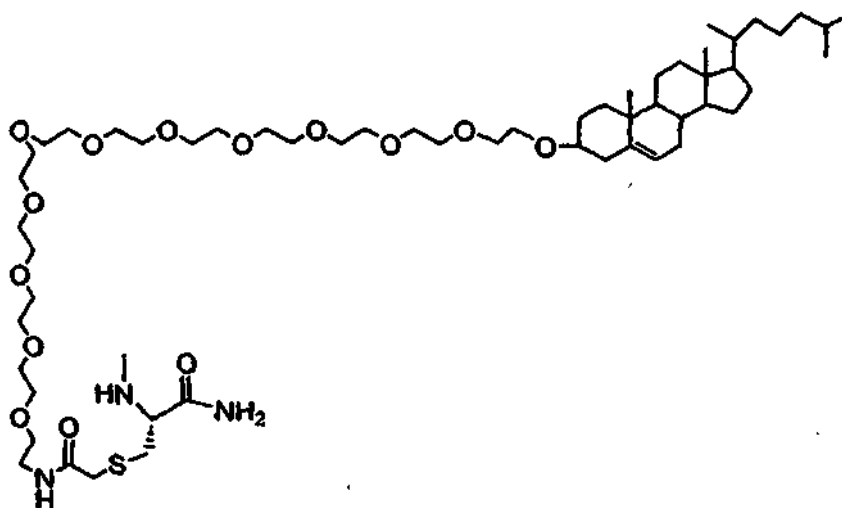
OXM417 tiene la estructura $\text{H-Acb-QGTFTSDK}(\gamma\text{E-}\gamma\text{E-palmitoilo})\text{SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH}_2$ (SEC ID N°: 98). Se diseñó para contener Acb en la posición 2, una sustitución Ser₁₆Glu y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ -glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γ E- γ E-palmitoilo)] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

OXM418 tiene la estructura **HsQGTFTSDK(γE-γE-palmitoilo)SKYLDαRRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂** (SEC ID N°: 99). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, un ácido gamma glutámico en la posición 31, una sustitución Ser₁₆Aib (α) y un grupo palmitoilo unido a dos restos de ácido γ-glutámico y al grupo amino de la cadena lateral de una lisina [Lys(γE-γE-palmitoilo)] en la posición 10. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

- 5 OXM419 tiene la estructura **HαQGTFTSDYSKYLDSKRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoilo)-CONH₂** (SEC ID N°: 100). Se diseñó para contener Aib (α) en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el grupo palmitoilo, un Lys(γE-palmitoilo) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

- 10 OXM420 tiene la estructura **H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoilo)-CONH₂** (SEC ID N°: 101). Se diseñó para contener Acb en la posición 2, dos ácidos gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el grupo palmitoilo, un Lys(γE-palmitoilo) en la posición 33. El péptido en esta realización está amidado en C-terminal.

- 15 OXM421 tiene la estructura **HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₂-COOH** (SEC ID N°: 102). Se diseñó para contener D-Ser (s) en la posición 2, dos restos de ácido gamma-glutámico en las posiciones 31 y 32 como espaciadores entre la secuencia peptídica y el colesterol, un Cys(Oxa₁₂-O-colesterol) (C₁₂) en la posición 33. El Cys(Oxa₁₂-O-colesterol) difiere del Cys(Oxa₁₂-colesterol) en que tiene el colesterol unido a través de un enlace éter al espaciador Oxa₁₂. El enlace éter puede conferir mayor estabilidad hacia el enlace éster presente en el Cys(Oxa₁₂-colesterol) o grupo C₁₁. La estructura de Cys(oxa₁₂-O-colesterol) se muestra a continuación.



Composiciones Farmacéuticas

Adicionalmente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los análogos de OXM desvelados en el presente documento para el tratamiento de un trastorno metabólico en un individuo. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, obesidad, síndrome metabólico o síndrome X, diabetes Tipo II, complicaciones de la diabetes, tales como retinopatía, hipertensión, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, artrosis, y determinadas formas de cáncer. Los trastornos relacionados con la obesidad del presente documento se asocian con, están causados por, o son el resultado de la obesidad.

La "obesidad" es una afección en la que hay un exceso de grasa corporal. La definición operativa de obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), calculado como peso corporal por altura en metros cuadrados (kg/m²). La "obesidad" se refiere a una condición por la cual un sujeto por lo demás sano tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², o una afección por la cual un sujeto con al menos una co-morbilidad tiene un IMC mayor o igual a 27 kg/m². Un "sujeto obeso" es un sujeto por lo demás sano con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m² o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC mayor que o igual a 27 kg/m². Un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto por lo demás sano con un IMC de 25 kg/m² a menos de 30 kg/m² o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC de 25 kg/m² a menos de 27 kg/m².

Los riesgos aumentados asociados con la obesidad suceden a un índice de masa corporal (IMC) más bajo en asiáticos. En los países asiáticos, incluyendo Japón, la "obesidad" se refiere a una afección por la cual un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que necesita reducción de peso o que podría mejorarse mediante reducción de peso, tiene un IMC mayor o igual a 25 kg/m². En los países asiáticos, incluyendo Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que necesita reducción de peso o que podría mejorarse mediante reducción de peso, con

un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2 . En los países asiáticos, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC de más de 23 kg/m^2 a menos de 25 kg/m^2 .

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "obesidad" englobe a todas las definiciones de obesidad anteriores.

- 5 Las comorbilidades inducidas por obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero sin limitación, diabetes, diabetes mellitus - Tipo 2 no insulino dependiente, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de la apnea del sueño, Síndrome de Pickwick, hígado graso; infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, artritis deformante, lumbago, emmeniopatía, e infertilidad. En particular, las co-morbilidades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus, y otras afecciones relacionadas con la obesidad.

- 15 El "tratamiento" (de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto obeso en relación al peso corporal de ese sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de la recuperación de peso corporal anteriormente perdida como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede dar como resultado de manera adecuada una
- 20 reducción en la ingesta de comida o calorías por parte del sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta de comida total, o una reducción en la ingesta de componentes específicos de la dieta, tales como hidratos de carbono o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción del ritmo metabólico; y la reducción de peso en pacientes que lo necesiten. El tratamiento también puede dar como resultado una alteración del ritmo metabólico, tal como un aumento en el ritmo metabólico, en vez de o a demás de una inhibición de la reducción del
- 25 ritmo metabólico; y/o una minimización de la resistencia metabólica resultante de una pérdida de peso.

- El "prevención" (de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Un resultado la prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad en relación al peso corporal de ese sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención.
- 30 Otro resultado la prevención puede ser prevenir la recuperación de peso corporal anteriormente perdida como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otro resultado de la prevención puede ser prevenir la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser disminuir la aparición y/o severidad de trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento se
- 35 comienza en pacientes ya obesos, dicho tratamiento puede prevenir la aparición, progresión o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero sin limitación, aterosclerosis, diabetes Tipo II, enfermedad ovárica poliquística, enfermedades cardiovasculares, artrosis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y colelitiasis.

- Los trastornos relacionados con la obesidad del presente documento se asocian con, están causados por, o son el
- 40 resultado de la obesidad. Los ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen la sobrealimentación y la bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina en plasma elevadas y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, artrosis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, insuficiencia cardíaca, ritmo cardíaco anormal y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, muerte súbita, ictus, enfermedad ovárica poliquística, craneofaringioma, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes en GH, variante normal de
- 45 baja estatura, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestren actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía en reposo como porcentaje de la masa magra total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Los ejemplos adicionales de trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como
- 50 infertilidad, hipogonadismo en varones e hirsutismo en mujeres, trastornos de la movilidad intestinal, tales como reflujo gastro-esofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwick), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de espalda, enfermedad de la vesícula biliar, gota, y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de los
- 55 resultados secundarios de la obesidad, tales como la reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

- El término "diabetes", como se usa en el presente documento, incluye tanto diabetes mellitus insulino dependiente (DMID, también conocida como diabetes Tipo I) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID, también conocida como diabetes Tipo II). La diabetes Tipo I, o diabetes insulino dependiente, el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes Tipo II, o diabetes insulino dependiente (es decir,
- 60 diabetes mellitus no insulino dependiente), sucede a menudo frente a niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos para responder adecuadamente a la insulina. La mayor parte

de los diabéticos de Tipo II también son obesos. Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar tanto diabetes de Tipo I como de Tipo II. Los compuestos son especialmente efectivos para tratar diabetes de Tipo II. Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar y/o prevenir la diabetes mellitus estacional.

La patente de Estados Unidos N° 6.852.690 divulga procedimientos para potenciar el metabolismo de nutrientes que comprenden administrar a un paciente no diabético una formulación que comprende una cantidad nutritivamente efectiva de uno o más nutrientes o cualquier combinación de los mismos y uno o más péptidos insulínotropicos. Los análogos peptídicos de OXM desvelados en el presente documento son insulínotropicos y pueden administrarse a pacientes con un metabolismo alterado de la glucosa, tal como resistencia a la insulina pero no diabetes manifiesta, así como a pacientes que por cualquier motivo no pueden recibir nutrición a través del canal alimentario. Dichos pacientes incluyen pacientes de cirugía, pacientes comatosos, pacientes en choque, pacientes con enfermedad gastrointestinal, pacientes con enfermedad de la hormona digestiva, y similares. En particular, los pacientes obesos, pacientes con aterosclerosis, pacientes con enfermedad vascular, pacientes con diabetes gestacional, pacientes con enfermedad hepática, tal como cirrosis hepática, pacientes con acromegalia, pacientes con exceso de glucocorticoides, tales como en tratamiento con cortisol o enfermedad de Cushing, pacientes con hormonas contrarreguladoras, tal como puede suceder después de un traumatismo, accidentes, cirugía y similares, pacientes con hipertrigliceridemia y pacientes con pancreatitis crónica pueden nutrirse fácil y adecuadamente de acuerdo con la invención sin someter al paciente a hipo o hiperglucemia. En particular, la administración a dicho paciente pretende proporcionar una terapia para suministrar tan rápido como sea posible las necesidades nutricionales y calóricas al paciente a la vez que se mantiene su glucosa en plasma por debajo del umbral renal de aproximadamente 160 a 180 miligramos por decilitro de glucosa en sangre. Aunque los pacientes normales que no tienen niveles de glucosa por debajo del umbral renal también pueden tratarse de acuerdo con la invención como se describe anteriormente, la terapia también es adecuada para tratar la afección de los pacientes con un metabolismo alterado de la glucosa, tales como pacientes hiperglucémicos cuyo nivel de glucosa en sangre está justo por encima del umbral renal. En particular, dichos pacientes que tienen un grado de hiperglucemia por debajo del umbral renal a intervalos intermitentes pueden recibir un tratamiento combinado de nutrientes más péptidos insulínotropicos de acuerdo con cualquiera de las pautas siguientes. Los pacientes que no padezcan de dicha hiperglucemia también pueden tratarse usando los análogos peptídicos desvelados en el presente documento.

Los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden usarse en una composición farmacéutica cuando se combinan con un transportador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los análogos de OXM desvelados en el presente documento y un transportador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición también puede estar compuesta de (además de el análogo de OXM desvelado en el presente documento y un transportador) diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la técnica. Las composiciones que comprenden los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden administrarse, si se desea, en forma de sales siempre que las sales sean farmacéuticamente aceptables. Las sales pueden prepararse usando procedimientos estándar conocidos para los expertos en la técnica de la química orgánica sintética.

El término "individuo" pretende incluir seres humanos y animales de compañía o domesticados, tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, las composiciones que comprenden la fórmula I también son útiles para tratar o prevenir la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Como tal, el término "mamífero" incluye animales de compañía, tales como gatos y perros.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amina primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye además todas las sales aceptables, tales como acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalaturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, suacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teocato, yoduro, tosilato, isotionato, trietioduro, lactato, panoato, valerato, y similares que pueden usarse como forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis o pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida o de profármaco. Se entenderá que, tal como se usa en el presente documento, las referencias a los análogos de OXM desvelados en el presente documento pretenden también incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa material no tóxico que

no interfiere con la efectividad de la actividad biológica de el principio activo (o los principios activos), aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o Estado, o listado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. El término "transportador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que el agente terapéutico se administra e incluye, pero sin limitación, líquidos estériles como agua y aceites. Las características del transportador dependerán de la vía de administración. Los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden estar en multímeros (por ejemplo, heterodímeros u homodímeros) o complejos con si mismos u otros péptidos. Como resultado, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento en dicha forma multimérica o en complejo.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición farmacéutica o procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio para el paciente significativo, es decir, tratamiento, curación, prevención o mejora de la afección médica relevante, o un aumento en la velocidad del tratamiento, curación, prevención o mejora de dichas afecciones. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado individualmente, la expresión se refiere a ese ingrediente individual. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administre en combinación, en serie, o simultáneamente.

La composición farmacéutica puede comprender uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento; uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento y uno o más agentes adicionales para tratar un trastorno metabólico; o la composición farmacéutica que comprende el uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento puede usarse de manera concurrente con una composición farmacológica que comprende un agente para tratar un trastorno metabólico. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, obesidad, síndrome metabólico o síndrome X, diabetes Tipo II, complicaciones de la diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, cálculos biliares, artrosis, y determinadas formas de cáncer.

Cuando la composición farmacéutica comprende otro agente para tratar un trastorno metabólico, o el tratamiento incluye una segunda composición farmacéutica que comprende un agente para tratar un trastorno metabólico, el agente incluye, pero sin limitación, antagonistas del receptor cannabinoide (CB1), agonistas del receptor de péptido similar a glucagón (GLP-1), inhibidores de lipasa, leptina, tetrahidrolipstatina, 2-4-dinitrofenol, acarbosa, sibutramina, fentamina, bloqueadores de la absorción de grasa, simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptina, metformina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupropión, fentermina, losartán, losartán con hidroclorotiazida, y similares.

Los agentes adecuados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación,

(a) agonista de receptor U de neuromedina como se divulga en la Solicitud Internacional Publicada N° WO2007/109135.

(b) agentes anti-diabéticos, tales como (1) agonistas de PPAR γ , tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona (ACTOS); rosiglitazona (AVANDIA); troglitazona; rivoglitazona, BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD, GN-0207, LG-100641, R483, y LY-300512, y similares, y compuestos desvelados en los documentos WO 97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, y 03/027112 y SPPARMS (moduladores selectivos de PPAR gamma), tales como T131 (Amgen), FK614 (Fujisawa), netoglitazona, y metaglidase; (2) biguanidas, tales como buformina; metformina; y fenmorfin, y similares; (3) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como ISIS 113715, A-401674, A-364504, IDD-3, IDD 2846, KP-40046, KR61639, MC52445, MC52453, C7, OC-060062, OC-86839, OC29796, TTP-277BC1, y aquellos agentes desvelados en los documentos WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 04/092146, 03/048140, 04/089918, 03/002569, 04/065387, 04/127570, y US 2004/167183; (4) sulfonilureas, tales como acetohexanamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisulamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas, tales como repaglinida, metiglinida (GLUFAST) y nateglinida, y similares; (6) inhibidores de alfa glucósido hidroxilasa, tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa, pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25.637; MDL-73.945; y MOR 14, y similares; (7) inhibidores de alfa amilasa, tales como tendamistat, trestatina, y AI-3688, y similares; (8) secretagogos de insulina, tales como linoglitrida, nateglinida, mitiglinida (GLUFAST), ID1101 A-4166, y similares; (9) inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, tales como clomoxir, y etomoxir, y similares; (10) antagonistas de A2, tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxan; earoxan; y fluparoxan, y similares; (11) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina zinc (lenta y ultralenta); insulina Lys-Pro, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7) (insulintropina); GLP-1 (7-36)-NH2 exenatida/Exendina-4, Exenatida LAR, Linaglutida, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, THO318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (GLP-1 fusionado a albúmina), HGX-007 (agonista de Epac), S-23521, y compuestos desvelados en los documentos WO 04/022004, WO 04/37859, y similares; (12) no tiazolidinadionas, tales como JT-501, y farglitazar (GN-2570/GI- 262579), y similares; (13) agonistas duales de PPAR α/γ , tales como AVE 0847, CLX-0940, GN-1536, GW1929, GN-2433, KRP-297, L-796449, LBM 642, LR-90, LY510919, MK-0767, ONO 5129, SB 219994, TAK-559, TAK-654, 677954 (GlaxoSmithKline), E-3030 (Eisai), LY510929 (Lilly), AK109 (Asahi), DRF2655 (Dr. Reddy), DRF8351 (Dr. Reddy), MC3002 (Maxcore), TY51501 (ToaEiyo), naveglitazar, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar

(JTT-501), chiglitazar, y aquellos desvelados en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453; y (14) otros fármacos sensibilizantes a la insulina; (15) agonistas del receptor de VPAC2; (16) moduladores de GLK, tales como PSN105, RO 281675, RO 274375 y aquellos desvelados en los documentos WO 03/015774, WO 03/000262, WO 03/055482, WO 04/046139, WO 04/045614, WO 04/063179, WO 04/063194, WO 04/050645, y similares; (17) moduladores retinoides, tales como aquellos desvelados en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3beta/GSK 3, tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il)]piridina, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 y aquellos compuestos desvelados en los documentos WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447 05/000192, 05/019218 y similares; (19) inhibidores de glucógeno fosforilasa (HGLPa), tales como AVE 5688, PSN 357, GPI-879, aquellos desvelados en los documentos WO 03/037864, WO 03/091213, WO 04/092158, WO 05/013975, WO 05/013981, US 2004/0220229; y JP 2004-196702, y similares; (20) promotores del consumo de ATP, tales como aquellos desvelados en el documento WO 03/007990; (21) combinaciones fijas de agonistas de PPARy y metformina, tales como AVANDAMET; (22) pan agonistas de PPAR, tales como GSK 677954; (23) GPR40 (receptor 40 acoplado a proteína G) también llamado SNORF 55, tal como BG 700, y aquellos desvelados en los documentos WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (también llamado RUP3; SNORF 25) tal como RUP3, HGPRBMY26, PFI 007, SNORF 25; (25) antagonistas del receptor de adenosina 2B, tales como ATL-618, Anti-802, E3080, y similares; (26) inhibidores de carnitina palmitoil transferasa, tales como ST 1327, y ST 1326, y similares; (27) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como CS-917, MB7803, y similares; (28) antagonistas de glucagón, tales como AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501, y aquellos desvelados en los documentos WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928; US 2004/029943; y similares; (30) inhibidores de glucosa-6-fosfatasa; (31) inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK); (32) activadores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK); (33) agonistas de RXR, tales como MC1036, CS00018, JNJ 10166806, y aquellos desvelados en los documentos WO 04/089916, US 6759546; y similares; (34) inhibidores de SGLT, tales como AVE 2268, KGT 1251, T1095/RWJ 394718; (35) BLX-1002;

(c) agentes disminuidores de lípidos, tales como (1) secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colesevelam, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como atorvastatina, itavastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, rosuvastatina (ZD-4522), y similares, en particular simvastatina; (3) inhibidores de HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como FMVP4 (Forbes Medi-Tech), KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical), FM-VA12 (Forbes Medi-Tech), FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech), ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de estanol, tales como tiquesida; y azetidonas, tales como ezetimibe, y aquellos desvelados en el documento WO 04/005247 y similares; (5) inhibidores de acil coenzima A -colesterol acil transferasa (ACAT), tales como avasimibe, eflicimibe, pactimibe (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo), y aquellos desvelados en los documentos WO 03/091216, y similares; (6) inhibidores de CETP, tales como JTT 705 (Japan Tobacco), torcetrapib, CP 532.632, BAY63-2149 (Bayer), SC 591, SC 795, y similares; (7) inhibidores de escualeno sintetasa; (8) anti-oxidantes, tales como probucol, y similares; (9) agonistas de PPARα, tales como beclofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabene, y gemfibrozil, GW 7647, BM 170744 (Kowa), LY518674 (Lilly), GW590735 (GlaxoSmithkline), KRP-101 (Kyorin), DRF10945 (Dr. Reddy), NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche, ST1929 (Sigma Tau), MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals), gemcabene calcio, otros derivados de ácidos fibricos, tales como Atomid®, Lipid®, y Tricor®, y aquellos desvelados en el documento US 6.548.538, y similares; (10) moduladores de receptor de FXR, tales como GW 4064 (GlaxoSmithkline), SR 103912, QRX401, LN-6691 (Lion Bioscience), y aquellos desvelados en los documentos WO 02/064125, WO 04/045511, y similares; (11) moduladores de receptor de LXR, tales como GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137, y XTCO179628 (X-Cepto Therapeutics/Sanyo), y aquellos desvelados en los documentos WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041, y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ, tales como aquellos desvelados en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, y similares; y secuestrantes de ácidos biliares, tales como colesvelam (WELCHOL/ CHOLESTAGEL), (16) agonistas de PPARy, tales como GW 501516 (Ligand, GSK), GW 590735, GN-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Arngen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) y aquellos desvelados en los documentos WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493, WO 03/035603, WO 03/072100, WO 03/097607, WO 04/005253, WO 04/007439, y JP10237049, y similares; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales(MTTP), tales como implitapida, LAB687, JTT130 (Japan Tobacco), CP346086, y aquellos desvelados en los documentos WO 03/072532, y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores de escualeno epoxidasa; (21) inductores de receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación plaquetaria; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de niacina, incluyendo agonistas del receptor de HM74A; (25) moduladores de PPAR, tales como aquellos desvelados en el documento WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453; (26) cromo unido a niacina, como se desvela en el documento WO 03/039535; (27) derivados ácidos sustituidos desvelados en el documento WO 03/040114; (28) HDL infusionadas, tales como LUV/ETC-588 (Pfizer), APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer), ETC-642 (Pfizer), ISIS301012, D4F (Bruin Pharma), ApoA1 sintético trimérico, Bioral Apo A1 dirigido a células espumosas, y similares; (29) inhibidores de IBAT, tales como BARI143/HMR145A/ HMR1453

(Sanofi-Aventis), PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi), AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei), y similares; (30) inhibidores de Lp-PLA2, tales como SB480848 (GlaxoSmithkline), 659032 (GlaxoSmithkline), 677116 (GlaxoSmithkline), y similares; (31) otros agentes que afectan a la composición lipídica, incluyendo ETC1001/ESP31015 (Pfizer), ESP-55016 (Pfizer), AGI1067 (AtheroGenics), AC3056 (Amylin), AZD4619 (AstrZeneca); y

(d) agentes anti-hipertensivos, tales como (1) diuréticos, tales como tiazidas, incluyendo clortalidona, clortiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida, e hidroclorotiazida; diuréticos del asa, tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; agentes ahorradores de potasio, tales como amilorida, y triamtereno; y antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona, epirenona, y similares; (2) bloqueantes beta-adrenérgicos, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, y timolol, y similares; (3) bloqueantes de los canales de calcio, tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamilol, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, y verapamilol, y similares; (4) inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazeprilo; captoprilo; cilazaprilol; delaprilol; enalaprilol; fosinoprilol; imidaprilol; losinoprilol; moexiprilol; quinaprilol; quinaprilat; ramiprilol; perindoprilol; perindoprilol; quaniprilol; espiraprilol; tenocaprilol;trandolaprilol, y zofenoprilol, y similares; (5) inhibidores neutrales de endopeptidasa, tales como omapatrilat, cadoxatrilol y ecadotrilol, fosidotrilol, sampatrilat, AVE7688, ER4030, y similares; (6) antagonistas de endotelina, tales como tezosentan, A308165, e YM62899, y similares; (7) vasodilatadores, tales como hidralazina, clonidina, minoxidil, y alcohol nicotínico, y similares; (8) antagonistas del receptor de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, prazosartán, tasosartán, telmisartán, valsartán, y EXP-3137, FI6828K, y RNH6270, y similares; (9) bloqueantes α/β adrenérgicos, como nipradilol, arotinolol y amosulalol, y similares; (10) bloqueantes de alfa 1, tales como terazosina, urapidilo, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidilo, indoramina, WHIP 164, y XEN010, y similares; (11) agonistas de alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y similares; (12) inhibidores de aldosterona, y similares; (13) agentes de unión a angiotensina-2, tales como aquellos desvelados en el documento WO 03/030833; y

(e) agentes anti-obesidad, tales como (1) inhibidores del transportador de 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, e imipramina, y aquellos desvelados en los documentos WO 03/00663, así como inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina, tales como sibutramina (MERIDIA/REDUCTIL) e inhibidor de la captación de dopamina/inhibidor de la captación de norepinefrina, tal como clorhidrato de radafaxina, 353162 (GlaxoSmithkline), y similares; (2) inhibidores del transportador de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (3) antagonistas/agonistas inversos de CB1 (receptor 1 cannabinoide), tal como rimonabant (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), AVE1625 (Sanofi-Aventis), BAY 65-2520 (Bayer), SLV 319 (Solvay), SLV326 (Solvay), CP945598 (Pfizer), E-6776 (Esteve), 01691 (Organix), ORG14481 (Organon), VER24343 (Vernalis), NESS0327 (Univ of Sassari/Univ of Cagliari), y aquellos desvelados en las Patentes de los Estados Unidos N° 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084, y 6.509.367; y los documentos WO 96/33159, WO 97/29079, WO 98/31227, WO 98/33765, WO 98/37061, WO 98/41519, WO 98/43635, WO 98/43636, WO 99/02499, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 04/096763, WO 04/111039, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/013120, WO 05/000301, WO 05/016286, WO 05/066126 y EP-658546 y similares; (4) agonistas/antagonistas de grelina, tales como BVT81-97 (BioVitrum), RC1291 (Rejuvenon), SRD-04677 (Sumitomo), grelina no acilada (TheraTechnologies), y aquellos desvelados en los documentos WO 01/87335, WO 02/08250, WO 05/012331, y similares; (5) antagonistas/agonistas inversos de H3 (histamina H3), tales como tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifán, GT2394 (Gliatech), y A331440, y aquellos desvelados en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. y col., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor de histamina H3 que contiene piperidina (Lazewska, D. y col., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. y col., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. y col., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), y derivados de proxifán (Sasse, A. y col., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000)) y moduladores del receptor de histamina H3, tales como aquellos desvelados en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda), T71 (Takeda/Amgen), AMGN-608450, AMGN-503796 (Amgen), 856464 (GlaxoSmithkline), A224940 (Abbott), A798 (Abbott), ATC0175/AR224349 (Arenia Pharmaceuticals), GW803430 (GlaxoSmithkline), NBI-1A (Neurocrine Biosciences), NGX-1 (Neurogen), SNP-7941 (Synaptic), SNAP9847 (Synaptic), T-226293 (Schering Plough), TPI-1361-17 (Saitama Medical School/University of California Irvine), y aquellos desvelados en los documentos WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480, WO 04/004611, WO 04/004726, WO 04/011438, WO 04/028459, WO 04/034702, WO 04/039764, WO 04/052848, WO 04/087680; y las Solicitudes de Patente Japonesas N° JP 13226269, JP 1437059, JP2004315511, y similares; (7) agonistas/antagonistas de MCH2R (hormona concentradora de melanina 2R); (8) antagonistas de

NPY1 (neuropéptido Y Y1), tales como BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, and GI-264879A; y aquellos desvelados en la Patente de los Estados Unidos N° 6.001.836, y los documentos WO 96/14307 A1, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, y WO 01/89528 A1; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5), tales como 1152.804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GN-569180A, GN-594884A (GlaxoSmithKline), GN-587081X, GN-548118X; FR 235.208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, C-75 (Fasgen) LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, S2367 (Shionogi), JCF-104, y H409/22; y aquellos compuestos desvelados en las Patentes de los Estados Unidos N° 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395, y 6.340.683; y los documentos EP-01010691, EP-01044970, y FR252384; y Las Publicaciones PCT N° WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726, WO 05/014592, WO 05/01493; y Norman y col., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptina, tal como leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen); (11) derivados de leptina, tales como aquellos desvelados las Patentes N° 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y WO 96/23513 A1, WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO 96/23520 A1, (12) antagonistas de opioides, tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona; y aquellos desvelados en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tales como SB-334867-A (GlaxoSmithKline); y aquellos desvelados en los documentos WO 01/96302, 01/68609, 02/44172, 02/51232, 02/51838, 02/089800, 02/090355, 03/023561, 03/032991, 03/037847, 04/004733, 04/026866, 04/041791, 04/085403 y similares; (14) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3); (15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623, PD170292, PD 149164, SR146131, SR125180, butabindida, y aquellos desvelados en el documento US 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI- 1771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida, y PD170,292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados de CNTF, tales como axoquina (Regeneron); y aquellos desvelados en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813 A1, (18) agonistas de GHS (receptor de secretagogo de hormona del crecimiento), tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429 y L-163.255, y aquellos desvelados en la Patente de los Estados Unidos N° 6.358.951, las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos N° 2002/049196 y 2002/022637; y los documentos WO 01/56592 A1, y WO 02/32888 A1; (19) agonistas de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), tales como APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals), ATH88651 (Athersys), ATH88740 (Athersys), BVT933 (Biovitrum/GSK), DPCA37215 (BMS), IK264; LY448100 (Lilly), PNU 22394; WAY470 (Wyeth), WAY629 (Wyeth), WAY161503 (Biovitrum), R-1065, VR1065 (Vernalis/Roche), YM 348; y aquellos desvelados en la Patente de los Estados Unidos N° 3.914.250, y las publicaciones PCT 01/66548, 02/36596, 02/48124, 02/10169, 02/44152; 02/51844, 02/40456, 02/40457, 03/057698, 05/000849, y similares; (20) agonistas de Mc3r (receptor de melanocortina 3); (21) agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4); tales como CHIR86036 (Chiron), CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure), ME-10145 (Melacure), HS-131 (Melacure), NBI72432 (Neurocrine Biosciences), NNC 70-619 (Novo Nordisk), TTP2435 (Transtech) y aquellos desvelados en las publicaciones PCT WO 99/64002, 00/74679, 01/991752, 01/0125192, 01/52880, 01/74844, 01/70708, 01/70337, 01/91752, 1/010842, 02/059095, 02/059107, 02/059108, 02/059117, 02/062766, 02/069095, 02/12166, 02/11715, 02/12178, 02/15909, 02/38544, 02/068387, 02/068388, 02/067869, 02/081430, 03/06604, 03/007949, 03/009847, 03/009850, 03/013509, 03/031410, 03/094918, 04/028453, 04/048345, 04/050610, 04/075823, 04/083208, 04/089951, 05/000339, y en el documento EP 1460069, y en el documento US 2005049269, y en el documento JP2005042839, y similares; (22) inhibidores de la recaptación de monoaminas, tales como subutiramina (Meridia ®/Reductil®) y sales de los mismos, y aquellos compuestos desvelados en las Patentes de los Estados Unidos N° 4.746.680, 4.806.570, y 5.436.272, y la Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2002/0006964, y los documentos WO 01/27068, y WO 01/62341 A1, (23) inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como dexfenfluramina, fluoxetina, y aquellos de la Patente de los Estados Unidos N° 6.365.633, y los documentos WO 01/27060 A1, y WO 01/162341 A1, (24) agonistas de GLP-1 (péptido similar a glucagón 1); (25) Topiramato (Topimax®); (26) compuesto fitofarmacéutico 57 (CP 644.673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA-carboxilasa-2); (28) agonistas de $\beta 3$ (receptor beta adrenérgico 3), tales como rafebergren/AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals), GW 427353 (clorhidrato de solabegron), Trecadrina, Zeneca D7114, N-5984 (Nissin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A, y aquellos desvelados en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.705.515, US 5.451.677; y los documentos WO 94/18161, WO 95/29159, WO 97/46556, WO 98/04526, WO 98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 04/108674, y similares; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores FAS (sintasa de ácidos grasos), tales como Cerulenin y C75; (32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast, así como aquellos descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) agonistas de la hormona tiroidea β , tales como KB-2611 (KaroBioBMS), y aquellos desvelados en el documento WO 02/15845, y la Solicitud de Patente Japonesa N° JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1 (proteína desacoplante 1), 2 o 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; y

aquellos desvelados en el documento WO 99/00123, (35) acil-estrógenos, tales como oleoil-estróna, desvelados en del Mar-Grasa, M. y col., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) antagonistas del receptor de glucocorticoides, tales como CP472555 (Pfizer), KB 3305, y aquellos desvelados en los documentos WO 04/000869, WO 04/075864, y similares; (37) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxí esteroide deshidrogenasa tipo 1), tales como BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]anuleno, tales como aquellos compuestos desvelados en los documentos WO 01/90091, 01/90090, 01/90092, 02/072084, 04/011410, 04/033427, 04/041264, 04/027047, 04/056744, 04/065351, 04/089415, 04/037251, y similares; (38) inhibidores SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), tales como tiazolidina de isoleucina, pirrolidina de valina, sitagliptina, saxagliptina, NVP-DPP728, LAF237 (vildagliptina), P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, GSK 823093, E 3024, SYR 322, TS021, SSR 162369, GRC 8200, K579, NN7201, CR 14023, PHX 1004, PHX 1149, PT-630, SK-0403; y compuestos desvelados en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 02/14271, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/005766, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/037327, WO 04/041795, WO 04/071454, WO 04/0214870, WO 04/041273, WO 04/041820, WO 04/050658, WO 04/046106, WO 04/067509, WO 04/048532, WO 04/099185, WO 04/108730, WO 05/009956, WO 04/09806, WO 05/023762, US 2005/043292; y EP 1 258 476; (40) inhibidores de lipasa, tales como tetrahidrolipstatina (orlistat/XENICAL), ATL962 (Alizyme/Takeda), GT389255 (Genzyme/Peptimmune), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina, y dietilumbelliferil fosfato, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, y RHC 80267, y aquellos desvelados en los documentos WO 01/77094, WO 04/111004, y las Patentes de los Estados Unidos N° 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438, y 4.242.453, y similares; (41) inhibidores de transportadores de ácidos grasos; (42) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (43) inhibidores del transportador de glucosa; y (44) inhibidores del transportador de fosfato; (45) compuestos bicíclicos anoréxicos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y compuestos desvelados en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747, y WO 03/015769 A1, (46) agonistas del péptido YY y PYY, tales como PYY336 (Nastech/Merck), AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin), TM30335/TM30338 (7TM Pharma), PYY336 (Emisphere Technologies), péptido PEGilado YY3-36, aquellos desvelados en los documentos WO 03/026591, 04/089279, y similares; (47) moduladores del metabolismo lipídico, tales como ácido maslínico, eritrodiol, ácido ursólico uvaol, ácido betulínico, betulina, y similares, y compuestos desvelados en los documentos WO 03/011267, (48) moduladores de factores de transcripción, tales como aquellos desvelados en el documento WO 03/026576, (49) agonistas de Mc5r (receptor de melanocortina 5), tales como aquellos desvelados en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041, y similares; (50) factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), (51) agonistas de Mc1r (receptor de melanocortina 1), tales como LK-184 (Procter & Gamble), y similares; (52) antagonistas de 5HT6, tales como BVT74316 (BioVitrum), BVT5182c (BioVitrum), E-6795 (Esteve), E-6814 (Esteve), SB399885 (GlaxoSmithkline), SB271046 (GlaxoSmithkline), RO-046790 (Roche), y similares; (53) proteína de transporte de ácidos grasos 4 (FATP4); (54) inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), tales como CP640186, CP610431, CP640188 (Pfizer); (55) fragmentos C-terminal de hormona del crecimiento, tales como AOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals), y similares; (56) oxintomodulina; (57) antagonistas del receptor FF de neuropéptidos, tales como aquellos desvelados en el documento WO 04/083218, y similares; (58) agonistas de amilina, tales como Simlina/pramlintida/AC137 (Amilina); (59) extractos de Hoodia y tricomaulón; (60) BVT74713 y otros supresores del apetito de lípidos intestinales; (61) agonistas de dopamina, tales como bupropión (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline); (62) zonisamida (ZONEGRAN/Dainippon/Elan), y similares.

Los compuestos específicos que pueden usarse en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyen antagonistas/agonistas inversos de CB1, incluyendo aquellos descritos en el documento WO 03/077847, que incluyen:

N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-ciano- fenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3- piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metil propanamida, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos; así como aquellos en el documento WO 05/000809, que incluyen los siguientes: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol. 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1- il}metil)benzonitrilo, 3-((4-clorofenil){3- (1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)tiofeno-3-carbonitrilo, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como: 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo,

3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil} azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil} azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-2-metil-1H-tetrazol, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo, 5-(3-{(S)-(3-{(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metil} azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metil} azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)(4-clorofenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)(4-cianofenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil} azetidin-1-il)metil]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 5-(3-{(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 4-{(S)-(3-{(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]-benzonitrilo, ACOMPLIA (rimonabant, H-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, SR141716A), 3-(4-clorofenil-N'-(4-clorofenil)sulfonil-N-metil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida (SLV-319), taranabant, H-[(1S,2S)-3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]propanamida, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los antagonistas específicos de NPY5 que pueden usarse en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyen: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, trans-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Los inhibidores específicos de ACC-1/2 que pueden usarse en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; 5-[(1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)-2H-tetrazol-2-il)metil pivalato; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. Los compuestos antagonistas específicos de MCH1R que pueden usarse en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobenzil)oxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(4-fluorobenzil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 1-[4-(azetidin-3-iloxi)fenil]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona,

4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-propilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, y
4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(2S)-1-etilazetidín-2-il]metoxi}fenil}piridin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.

Un inhibidor específico de DPP-IV que puede usarse en combinación con los análogos de OXM desvelados en el
presente documento es

7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina, o una
sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los antagonistas/agonistas inversos específicos de H3 (histamina H3) que pueden usarse en combinación con los
análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyen: aquellos descritos en el documento WO 05/077905,

incluyendo: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,
3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,
2-etil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-metil-

3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,

3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-7-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona,

3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-

1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-8-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-

-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,

3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-

1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,

6-metoxi-2-metil-3-{4-[(3-[(1-piperidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-

{4-[(3-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona,

2,5-dimetil-3-{4-[(3-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona,

2-metil-3-{4-[(3-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona,

5-fluoro-2-metil-3-{4-[(3-[(1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(3-[(1-

piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona,

5-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona,

7-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona,

2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,

5-fluoro-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(2R)-2-

metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,

6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona,

6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona y sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

Los agonistas específicos de CCK1R útiles en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente
documento incluyen: ácido 3-{4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico;

ácido 3-{4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido

3-{4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido

3-{4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; y ácido

3-{4-[(1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; y sales
farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los agonistas específicos de MC4R útiles en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente
documento incluyen: 1)

(5S)-1'-[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-
triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 2)

(5R)-1'-[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,
4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 3)

2-(1'-[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-

cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanonitrilo; 4) 1'-[(3S,4R)-1-terc-butil-4-

(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-

5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 5)

N-[(3R,4R)-3-{(3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-pipe-
ridin]-1'-il]carbonil}-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina; 6)

2-[3-cloro-1'-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil]-carbonil]-2-metil-5H-es-
piro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propanonitrilo; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, pueden ser útiles otros análogos y miméticos peptídicos de la hormona incretina péptido similar a
glucagón 1 (GLP-1) en combinación con los análogos de OXM desvelados en el presente documento.

Los procedimientos de administración de las composiciones farmacológicas que comprenden a los uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento a un individuo incluyen, pero sin limitación, vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, y oral. Las composiciones pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal o intestinal, y similares), ocular, y similares y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser ventajoso administrar la composición dentro del sistema nervioso central mediante cualquier vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular e intratecal. La inyección intraventricular puede facilitarse mediante un catéter intraventricular unido a un reservorio (por ejemplo, un reservorio Ommaya). También puede emplearse administración pulmonar mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente aerosolizante. También puede ser deseable administrar los uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento localmente en el área que necesite tratamiento; esto puede lograrse mediante, por ejemplo, y no de manera limitativa, infusión local durante cirugía, aplicación tópica, mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante.

Se conocen diversos sistemas de administración y se pueden usar para administrar los análogos de OXM desvelados en el presente documento incluyendo, pero sin limitación, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas; minicélulas; polímeros; cápsulas; comprimidos; y similares. En una realización, los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden administrarse en una vesícula, en concreto, un liposoma. En un liposoma, los análogos de OXM desvelados en el presente documento se combinan, además de con otros transportadores farmacéuticamente aceptables, con agentes anfipáticos, tales como lípidos que existen en forma agregada como micelas, monocapas insolubles, cristales líquidos, o capas lamelares en solución acuosa. Los lípidos adecuados para formulación liposomal incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfatidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares, y similares. La preparación de dichas formulaciones liposomales se encuentra dentro del nivel de habilidad en la técnica, como se desvela, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos N° 4.837.028 y la Patente de los Estados Unidos N° 4.737.323. En otra realización más, los análogos de OXM desvelados en el presente documento pueden administrarse en un sistema de liberación controlada incluyendo, pero sin limitación: una bomba de administración (véase, por ejemplo, Saudek, y col., New Engl. J. Med. 321: 574 (1989) y un material polimérico semipermeable (véase, por ejemplo, Howard, y col., J. Neurosurg. 71: 105 (1989)). Adicionalmente, el sistema de liberación controlada puede colocarse en proximidad a la diana terapéutica (por ejemplo, el cerebro), requiriendo de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica. Véase, por ejemplo, Goodson, En: Medical Applications of Controlled Release, 1984. (CRC Press, Boca Raton, Fla.).

La cantidad de las composiciones que comprenden uno o más de los análogos de OXM desvelados en el presente documento que serán efectivos en el tratamiento de un trastorno o afección concreta dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar por aquellos expertos habituales en la técnica. Además, pueden emplearse ensayos *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en la formulación también dependerá de la vía de administración, y la gravedad general de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse de acuerdo con el juicio del médico y las circunstancias de cada paciente. En última instancia, el médico tratante decidirá la cantidad de la composición con la que tratar a cada paciente individual. Inicialmente, el médico tratante administrará dosis bajas de la composición y observará la respuesta del paciente. Pueden administrarse dosis mayores de la composición hasta que se obtiene el efecto terapéutico óptimo para el paciente, y en ese punto, la dosificación no se aumenta posteriormente. En general, el intervalo de dosis diaria se encontrará dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferentemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis unitarias o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Sin embargo, los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa de las composiciones que comprenden al uno o más análogos de OXM desvelados en el presente documento son generalmente de 5-500 microgramos (μg) de principio activo por kilogramo (kg) de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son generalmente de aproximadamente 0,01 μg /kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o en modelo animal. Los supositorios generalmente contienen al principio activo en el intervalo del 0,5 % al 10 % en peso; las formulaciones orales contienen preferentemente del 10 % al 95 % de principio activo. En última instancia, el médico tratante decidirá la duración adecuada de la terapia usando composiciones que comprenden los uno o más análogos desvelados en el presente documento de la presente invención. La dosificación también variará de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

Además se proporciona un paquete farmacéutico o kit, que comprende uno o más envases rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas y análogos de OXM desvelados en el presente documento. Puede haber asociado con dicho envase (o envases) un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por el organismo de la fabricación, uso o venta para administración a seres humanos.

Los siguientes ejemplos están destinados a promover una comprensión adicional de la presente invención.

Ejemplo 1

La síntesis de análogos de oxintomodulina (OXM) fue esencialmente del modo siguiente. Los análogos de OXM mostrados en la Tabla 2 más adelante se sintetizaron mediante fase sólida usando química de Fmoc/t-Bu en un multisintetizador de péptidos APEX 396 (Advanced Chemtech) usando un bloque de reacción de 40 pocillos. Cada péptido se sintetizó en un solo pocillo. Para las amidas de péptidos, se usó 0,1 g de una resina de LL poliestireno aminometilado (malla 100-200, 0,41 mmol/g) (Novabiochem) derivatizada con un enlazador Rink modificado de ácido p-[(R,S)- α -[9H-Fluoren-9-il-metoxiformamido]-2,4-dimetoxibenzil]-fenoxiacético (Rink, H., 1987, Tetrahedron Lett. 28:3787-3789; Bernatowicz, M. S. y col., 1989, Tetrahedron Lett. 30:4645-4667). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,5 M en una solución de HOBt (hidroxibenzotriazol) 0,5 M en DMF. Las reacciones de acilación se efectuaron durante 45 minutos con un exceso de seis veces de aminoácido activado sobre los grupos amino sin resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y un exceso molar del doble de DIEA (N,N-diisopropiletilamina).

Como alternativa, los péptidos se sintetizaron mediante fase sólida usando química de Fmoc/t-Bu en un sintetizador de péptidos Pioneer (Applied Biosystems). En este caso, se usó 0,1 g de una resina Fmoc-Linker AM-Champion reticulada al 1 % (Biosearch Technologies, Inc.) y una resina basada en PEG-PS derivatizada con un enlazador modificado de Rink de ácido p-[(R,S)- α -[9H-Fluoren-9-il-metoxiformamido]-2,4-dimetoxibenzil]-fenoxiacético (Rink, H., 1987, Tetrahedron Lett. 28:3787-3789; Bernatowicz, M. S. y col., 1989, Tetrahedron Lett. 30:4645-4667). Todas las reacciones de acilación se efectuaron durante 60 minutos con un exceso de cuatro veces de aminoácido activado sobre los grupos amino sin resina después de la finalización del ensamblaje del péptido en el sintetizador; el acoplamiento doble se efectuó para los Aib e His N-terminales.

Los grupos protectores de la cadena lateral fueron: OMpe (O-3-metil-pent-3-il) para Asp; terc-butil para Glu, Ser, D-Ser, Thr y Tyr; tritilo para Asn, Cys, Gln, e His; y, terc-butoxi-carbonilo para Lys, Trp; y, 2,2,4,6,7-pentametilidihidrobenzofurano-5-sulfonilo para Arg.

Para OXM110 y OXM177, Lisina-Palmitoilo se acilaron manualmente mediante reacción con cantidades equimolares de HBTU (2-(hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y un exceso molar del doble de DIEA (N,N-diisopropiletilamina). La reacción de acilación se efectuó durante 20 minutos con un exceso de tres veces de acilante activado sobre los grupos amino sin resina.

Al finalizar la síntesis, las resinas-péptido secas se trataron individualmente con 20 ml de mezcla de escisión, ácido trifluoroacético (TFA) al 88 %, 5 % de fenol, triisopropilsilano al 2 % y agua al 5 % (Sole, N. A. y G. Barany, 1992, J. Org. Chem. 57:5399-5403) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Cada resina se filtró y se añadió la solución a metil-t-butil éter frío para precipitar el péptido. Después de la centrifugación, los precipitados de péptido se lavaron con metil-t-butil éter frío para eliminar los secuestrantes orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los precipitados finales se secaron, resuspendieron en H₂O, acetonitrilo al 20 %, y se liofilizaron.

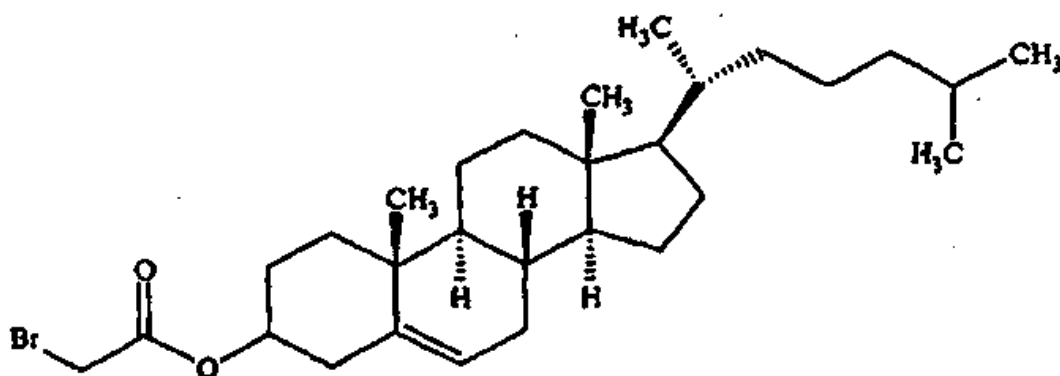
Los péptidos en bruto se purificaron mediante HPLC en fase reversa usando cartuchos preparatorios Waters RCM Delta-Pak™ C₄ (40 x 200 mm, 15 μ m) y usando (A) TFA al 0,1 % en agua y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo como eluyentes. Se usó el siguiente gradiente de eluyente B: 20 % - 20 % durante cinco minutos y 20 % - 35 % durante 20 minutos para el OXM229 (el precursor peptídico tiolado de OXM36 y OXM115), OXM29 (el precursor tiolado de OXM70 y OXM216), OXM208 (el precursor peptídico tiolado de OXM212), y OXM209 (el precursor peptídico tiolado de OXM213).

Para los péptidos OXM110 y 177, se usó el siguiente gradiente de eluyente B: 32 % - 32 % durante cinco minutos y 32 % - 42 % durante 20 minutos, caudal 80 ml/min. La HPLC analítica se efectuó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 μ m, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O, TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes y el siguiente gradiente lineal: 20 % - 20 % B (en cinco minutos) - 35 % B (en 20 minutos) - 80 % B (en dos minutos), caudal de 1 ml/min. El péptido purificado se caracterizó mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

Ejemplo 2

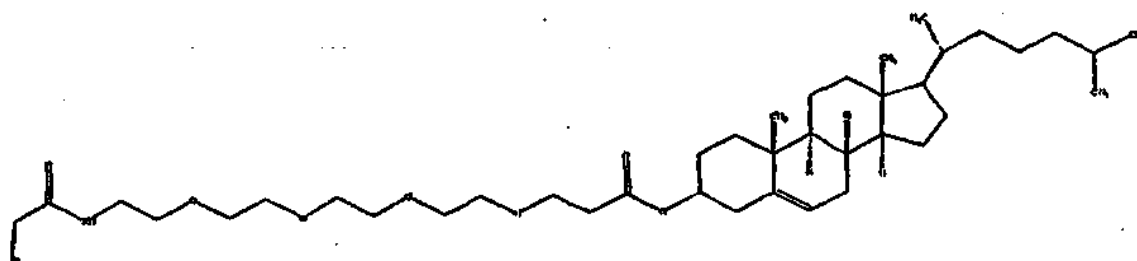
La síntesis de análogos colesterilados de oxintomodulina (OXM) OXM36, OXM70, OXM115, OXM212, OXM213, y OXM216 fue del modo siguiente.

Las reacciones se efectuaron en condiciones que permiten la formación de un enlace tioéter. Los péptidos de OXM colesterilados se aislaron a continuación usando HPLC de fase reversa y se caracterizaron en una plataforma Micromass LCZ. Los análogos OXM36, 70, 212, y 213 se sintetizaron a partir de los precursores peptídicos de OXM que contienen tiol OXM229, OXM208, y 209, respectivamente, mediante reacción con el derivado bromo, bromoacetato de colest-5-en-3-il que tiene la estructura

**bromoacetato de colest-5-en-3-ilo**

para producir los conjugados unidos mediante un enlace tioéter. En resumen, se disolvieron 30 mg de precursor peptídico en un ml de DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso molar de bromoacetato de colest-5-en-3-il disuelto en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 1 % en volumen a la mezcla; tras 30 minutos de incubación, la solución de péptido se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó en una plataforma Micromass LCZ.

Los péptidos OXM115 y 216 se sintetizaron a partir de los precursores peptídicos de OXM que contienen tior OXM229 y OXM29 para producir análogos mediante reacción con el derivado bromo, colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato

**1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-16-oato de colest-5-en-3-ilo**

para producir los conjugados unidos mediante un enlace tioéter. En resumen, se disolvieron 30 mg de precursor peptídico en un ml de DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato disuelto en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 3 % en volumen a la mezcla; tras 30 minutos de incubación, la solución de péptido se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó en una plataforma Micromass LCZ.

Ejemplo 3

Las reacciones de PEGilación se efectuaron en condiciones que permitían la formación de enlaces tioéster. El péptido de OXM PEGilado se aisló a continuación usando HPLC de fase reversa o cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de exclusión por tamaños (SEC). Los análogos PEGilados de OXM se caracterizaron usando RP-HPLC, HPLC-SEC y espectrometría de masas MALDI-ToF.

Los péptidos OXM33, 34, 35, 36 y 54 se sintetizaron a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tior OXM229 para producir análogos con PEG unido covalentemente a través de un enlace tioéter.

Síntesis de OXM33

Se disolvieron 10 mg de precursor peptídico (2,2 μ mol) en 0,2 ml de HEPES 0,1 M pH 7,3, cloruro de guanidinio 6 M, EDTA 2 mM. Se añadieron a esta solución 22 mg de MPEG-MAL-5000 (NEKTAR 2F2MOH01) (4,4 μ mol) disueltos en 0,4 ml de HEPES 0,1 M, pH 7,3 (proporción 1:2 mol/mol de péptido a PEG). Después de 1 hora de incubación, el péptido PEGilado se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó mediante MALDI-TOF.

Síntesis de OXM34

Se disolvieron 10 mg de precursor peptídico (2,2 μ mol) en 0,2 ml de HEPES 0,1 M pH 7,3, cloruro de guanidinio 6 M, EDTA 2 mM. Se añadieron a esta solución 80 mg de MPEG-MAL-20K (NEKTAR 2F2MOP01) (4,0 μ mol) disueltos en 0,5 ml de HEPES 0,1 M, pH 7,3 (proporción 1:1,8 mol/mol de péptido a PEG). Después de 1 hora de incubación, el péptido PEGilado se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó mediante MALDI-TOF.

Síntesis de OXM35

Se disolvieron 10 mg de precursor peptídico (0,92 μ mol) en 0,4 ml de HEPES 0,1 M pH 7,3, cloruro de guanidinio 6 M, EDTA 2 mM. Se añadieron a esta solución 70 mg de MPEG-MAL-40K (NEKTAR 2D3Y0T01) (1,7 μ mol) disueltos en 0,8 ml de HEPES 0,1 M, pH 7,3 en una proporción 1:1,8 mol/mol de péptido a PEG. Después de 1 hora de incubación, el péptido PEGilado se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó mediante MALDI-TOF.

El péptido de control OXM54, se preparó incubando el precursor peptídico que contiene tiol con 10 eq. de iodoacetamida en TrisHCl 0,1 M pH 7,5, cloruro de guanidinio 6 M. Después de 30 minutos de incubación el péptido se purificó mediante RP-HPLC y se caracterizó mediante electrospray espectrometría de masas.

Síntesis de OXM103, OXM105, OXM107, OXM113

Se disolvieron 10 mg de los precursores peptídicos correspondientes (2,26 μ mol) en 2 ml de urea 8 M, HEPES 0,1 M pH 7,3, EDTA 2 mM. Se añadieron a esta solución 109 mg de MPEG-MAL-40K (NEKTAR 2D3Y0T01) (2,71 μ mol) disueltos en H₂O (proporción 1:1,2 mol/mol de péptido a PEG). Después de 1 hora de incubación, se acidificó la solución de péptido PEGilado con ácido acético al 1 % y se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico (IXC) sobre TSK CM-650S con un gradiente lineal de NaCl en acetato de sodio 50 mM pH 4,8. El péptido PEGilado purificado por IXC se purificó adicionalmente mediante SEC y se caracterizó mediante MALDI-TOF.

Síntesis de OXM109

Se disolvieron 10 mg de los precursores peptídicos correspondientes (2,25 μ mol) en 2 ml de urea 8 M, HEPES 0,1 M pH 7,3, EDTA 2 mM. Se añadieron a esta solución 108 mg de MPEG-MAL-40K (NEKTAR 2D3Y0T01) (2,7 μ mol) disueltos en 2 ml de H₂O (proporción 1:1,2 mol/mol de péptido a PEG). Después de 1 hora de incubación, se acidificó la solución de péptido PEGilado con ácido acético al 1 % y se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico (IXC) sobre TSK CM-650S con un gradiente lineal de NaCl en acetato de sodio 50 mM pH 4,8. El péptido PEGilado purificado por IXC se purificó adicionalmente mediante SEC y se caracterizó mediante MALDI-TOF.

Ejemplo 4

Los análogos peptídicos de OXM que mostraron activación agonista completa de los receptores de GLP-1 y de glucagón y mostrados en la Tabla 2 se sintetizaron de la manera siguiente.

Los péptidos OXM290, 291, 292, 293 y 294 que son precursores de OXM301, OXM302, OXM303, OXM304 y OXM305 (véase la Tabla 2) se sintetizaron mediante fase sólida usando química de Fmoc/t-Bu en un multisintetizador de péptidos de Symphony Protein Technologies Inc. Para amidas de péptidos, se usaron 0,5 g de una resina de poliestireno aminometilado LL (malla 100-200, 0,41 mmol/g) (Novabiochem) derivatizada con un enlazador Rink modificado de ácido p-[(R,S)- α -[9H-Fluoren-9-il-metoxi-formamida]-2,4-dimetoxibenzil]-fenoxiacético (Rink, Tetrahedron Lett. 28:3787-3789 (1987); Bernatowicz y col., Tetrahedron Lett. 30:4645-4667 (1989)). Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,5 M en una solución de HOBt (hidroxibenzotriazol) 0,5 M en DMF. Las reacciones de acilación se efectuaron durante 60 minutos con un exceso de ocho veces de aminoácido activado sobre los grupos amino sin resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) solución 0,5 M en DMF, y un exceso molar del doble de DIEA (N,N-diisopropiletilamina), solución 2 M en NMP.

Los grupos protectores de la cadena lateral fueron: OMpe (O-3-metil-pent-3-il) para Asp; terc-butil para Glu, Ser, D-Ser, Thr y Tyr; tritilo para Asn, Cys, Gln e His; terc-butoxi-carbonilo para Lys, Trp; y, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo para Arg; Boc-His(Trt)-OH se usaron en la síntesis.

Al finalizar la síntesis, las resinas-péptido secas se trataron individualmente con 25 ml de mezcla de escisión, ácido trifluoroacético (TFA) al 82,5 %, 5 % de fenol, 5 % de tioanisol, 2,5 % de etanoditol, y 5 % de agua durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Cada resina se filtró y el volumen de la solución se redujo y después añadió a metil-t-butil éter frío para precipitar el péptido. Después de la centrifugación, los precipitados de péptido se lavaron con metil-t-butil éter frío para eliminar los secuestrantes orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los precipitados finales se secaron, resuspendieron en H₂O, acetonitrilo al 20 %, y se liofilizaron.

Los péptidos en bruto se purificaron mediante HPLC en fase reversa usando cartuchos preparatorios Waters RCM Delta-Pak™ C₄ (40 x 200 mm, 15 μ m) y usando (A) TFA al 0,1 % en agua y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo como eluyentes. Se usó el siguiente gradiente de eluyente B: 22 % - 22 % durante 5 min y 22 % - 32 % durante 20 min para precursor de OXM301, 22 % - 22 % durante 5 min y 22 % - 35 % durante 20 min para precursor de OXM302, 25 % - 25 % durante 5 min y 25 % - 40 % durante 20 min para precursor de OXM303, 25 % - 25 % durante 5 min y 25 % - 35 % durante 20 min para precursor de OXM304 y precursor de OXM305, caudal 80 ml/min, longitud de onda 214 nm. La HPLC analítica se efectuó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 μ m, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 %, (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes y el siguiente gradiente lineal: 25 % - 25 % B (en 5 min) - 40 % B (en 20 min) - 80 % B (en 2 minutos), caudal de 1 ml/min. Los péptidos purificados se caracterizaron mediante electrospray

espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

La síntesis de conjugados C₇ fue del modo siguiente. Los péptidos OXM301, OXM302, OXM303, OXM304, y OXM305 se sintetizaron a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tior OXM290-294 respectivamente para producir derivados con el grupo C₇ unido covalentemente a través del grupo tioéter del resto de cisteína en C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: se añadieron 40 mg de precursor peptídico en 1,33 ml de DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 2,1 molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaotadecan-18-oato disuelto en THF (conc. 30 mg/ml). Después, se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 5 % en volumen a la mezcla; tras 30 minutos de incubación, se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de amonio (solución 1 M en agua) hasta la turbidez de la solución.

La solución se cargó a continuación directamente en cartuchos Waters RCM Delta-Pak™ C₄ de fase reversa (20 x 200 mm, 15 µm, 300 Å) usando acetato de amonio 0,5 M como eluyente, 20 % de MetOH, 25 % de acetonitrilo en agua, pH 7,8, a 5 ml/min. Se efectuó una elución isocrática durante 15 minutos con este tampón a 30 ml/min. Después los eluyentes se cambiaron a: (A) ácido acético al 0,2 % 20 % de MetOH en agua (B) ácido acético al 0,2 %, 20 % de MetOH en acetonitrilo y después se corrió el siguiente gradiente: 25 % (B) - 35 % (B) en 5 min - 70 % (B) en 20 min - 80 % (B) en 2 min - 80 % (B) durante 3 min, caudal de 30 ml/min, longitud de onda 230 nm.

Los péptidos finales se caracterizaron en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 %, (B) como disolventes y el siguiente gradiente lineal: 40 % - 40 % B (en 5 min) - 70 % B (en 20 min) - 80 % B (en 2 min), caudal de 1 ml/min. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

Ejemplo 5

Los péptidos OXM237-OXM308 y OXM345-OXM414 se sintetizaron mediante fase sólida usando química de Fmoc/t-Bu en un multisintetizador de péptidos de Symphony Protein Technologies Inc. Para amidas de péptidos, se usó 0,5 g de una resina de LL tioéteres de poliestireno aminometilado (malla 100-200, 0,41 mmol/g) (Novabiochem) derivatizada con un enlazador Rink modificado de ácido p-[(R,S)-α-[9H-Fluoren-9-il-metoxiformamido]-2,4-dimetoxibenzil]-fenoxiacético (Rink, H., 1987, Tetrahedron Lett. 28:3787-3789; Bernatowicz, M. S. y col., 1989, Tetrahedron Lett. 30:4645-4667). Para ácidos de péptidos 0,5 g de una resina de tioéter aminometilado LL (malla 100-200, 0,41 mmol/g) (Novabiochem) derivatizada con ácido 4-hidroximetilfenoxiacético. Todos los aminoácidos se disolvieron a una concentración de 0,5 M en una solución de HOBt (hidroxibenzotriazol) 0,5 M en DMF. Las reacciones de acilación se efectuaron durante 60 minutos con un exceso de 8 veces de aminoácido activado sobre los grupos amino sin resina. Los aminoácidos se activaron con cantidades equimolares de HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), solución 0,5 M en DMF, y un exceso molar de 2-veces de DIEA (N,N-diisopropil-etilamina), solución 2 M en NMP.

Los grupos protectores de la cadena lateral fueron: Ompe (O-3-metil-pent-3-il) para Asp; terc-butil para Glu, Ser, D-Ser, Thr y Tyr; tritilo para Asn, Cys, Gin e His; terc-butoxi-carbonilo para Lys, Trp; y, 2,2,4,6,7-pentametilhidrobenzofurano-5-sulfonilo para Arg. Boc-His(Trt)-OH se usaron en la síntesis.

Para los péptidos OXM392, 395 y 398, Glu16 y Lys20 se incorporaron como Glu(Oall) y Lys(Alloc). Al final del ensamblaje, las resinas se secaron, los grupos protectores de Glu(Oall) y Lys(Alloc) se retiraron y se formó el puente de lactama incubando la resina con un exceso 5 molar de HBTU y un exceso 10 molar de DIPEA.

Para los péptidos lipidados, tales como OXM404, 407, 408, 410, 411.414, 415, 416, 417, 418, 419, 420 la lisina a derivatizarse en la cadena lateral se incorporó como Lys(Alloc). Al final del ensamblaje, el grupo protector Alloc se retiró y la síntesis se completó mediante condensación de los restos del ácido γ-carboxilglutámico y el ácido palmítico usando HBTU y DIPEA como activadores.

Al finalizar la síntesis, las resinas-péptido secas se trataron individualmente con 25 ml de mezcla de escisión, ácido trifluoroacético (TFA) al 82,5 %, 5% de fenol, 5% de tioanisol, 2,5 % de etanoditiol y 5 % de agua durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Cada resina se filtró y el volumen de la solución se redujo y después añadió a metil-t-butil éter frío para precipitar el péptido. Después de la centrifugación, los precipitados de péptido se lavaron con metil-t-butil éter frío para eliminar los secuestrantes orgánicos. El proceso se repitió dos veces. Los precipitados finales se secaron, resuspendieron en H₂O, acetonitrilo al 20 %, y se liofilizaron.

Los péptidos en bruto se purificaron mediante HPLC en fase reversa usando cartuchos preparatorios Waters RCM Delta-Pak™ C₄ (40 x 200 mm, 15 µm) y usando (A) TFA al 0,1 % en agua y (B) TFA al 0,1 % en acetonitrilo como eluyentes. La HPLC analítica se efectuó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos purificados se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

La síntesis de conjugados C₅ fue del modo siguiente. El péptido OXM238 se sintetizó a partir de un precursor peptídico de OXM que contiene tior para producir derivados con la acetamida unida covalentemente a través de los grupos

tioéter del resto de cisteína en el C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: se disolvieron 50 mg del precursor peptídico en tampón Tris HCl 0,25 M, EDTA 2 mM. Se añadió urea 6 M pH 8,3 (conc. 30 mg/ml) y un exceso 10 molar de yodoacetamida disuelta en DMSO (conc. 30 mg/ml). Después de 30 minutos la reacción está completada. La solución se acidifica con ácido acético y se purifica en HPLC preparativa.

- 5 La síntesis de conjugados C₄ fue del modo siguiente. Los péptidos OXM345, OXM355, OXM357, OXM373 se sintetizaron a partir de los precursores peptídicos de OXM que contienen tiol respectivamente para producir derivados con el grupo colesterol unido covalentemente a través de los grupos tioéter de la cisteína en el C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: se añadieron 40 mg de precursor peptídico en DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 2,1 molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato disuelto en THF (conc. 30 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 5 % en volumen a la mezcla; después de 30 minutos de incubación, se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de amonio (solución 1 M en agua) hasta que se alcanzó la turbidez de la solución.

- 15 La solución se cargó a continuación directamente en cartuchos Waters RCM Delta-Pak™ C₄ de fase reversa (20 x 200 mm, 15 µm, 300 Å) usando acetato de amonio 0,5 M como eluyente, 20 % de MetOH, 25 % de acetonitrilo en agua, pH 7,8, a 5 ml/min. Se efectuó una elución isocrática durante 15 min con este tampón a 30 ml/min. Después los eluyentes se cambiaron a: (A) ácido acético al 0,2 % 20 % de MetOH en agua (B) ácido acético al 0,2 %, 20 % de MetOH en acetonitrilo.

- 20 Los péptidos finales se caracterizaron en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en un equipo Micromass.

- 25 La síntesis de conjugados C₇ fue del modo siguiente. Los péptidos OXM359, OXM361, OXM374, OXM380, OXM383 y OXM388 se sintetizaron a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tiol para producir derivados con el Oxa4-colesterol unido covalentemente a través de un enlace tioéter al resto de cisteína en el C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: se disolvieron 25 mg de precursor peptídico en un ml de DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso molar de 1,1 de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato disuelto en THF (conc. 30 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 5 % en volumen a la mezcla; después de 30 minutos de incubación, se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de amonio (solución 1 M en agua) hasta que se alcanzó la turbidez de la solución.

- 35 La solución se cargó a continuación directamente en cartuchos Waters RCM Delta-Pak™ C₄ de fase reversa (20 x 200 mm, 15 µm, 300 Å) usando acetato de amonio 0,5 M como eluyente, 20 % de MetOH, 25 % de acetonitrilo en agua, pH 7,8, a 5 ml/min. Se efectuó una elución isocrática durante 15 min con este tampón a 30 ml/min. Después los eluyentes se cambiaron a: (A) ácido acético al 0,2 % 20 % de MetOH en agua (B) ácido acético al 0,2 %, 20 % de MetOH en acetonitrilo y después se corrió el siguiente gradiente: 25 % (B) - 35 % (B) en 5 min - 70 % (B) en 20 min - 80 % (B) en 2 min - 80 % (B) durante 3 min, caudal de 30 ml/min, longitud de onda 230 nm.

- 40 Los péptidos finales se caracterizaron en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

- 45 La síntesis de conjugados C₉ fue del modo siguiente. El péptido OXM381 se sintetizó a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tiol para producir derivados con el Oxa12-colesterol unido covalentemente a través del enlace tioéter de la maleimida unido al resto de cisteína en el C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: se disolvieron 25 mg del precursor peptídico en DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 1,5 molar de colest-5-en-3-il N-[43-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-41-oxo-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodecaoxa-40-azatritetracontan-1-ol]glicinato disuelto en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 2 % en volumen a la mezcla; tras 4-6 horas de incubación, se inactivó la reacción con ácido acético glacial y se cargó directamente en HPLC de fase reversa y se purificó. El péptido final se caracterizó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

- 55 La síntesis de conjugados C₁₀ fue del modo siguiente. Los péptidos OXM392, 395, 398, 399, 400, y 401 se sintetizaron a partir de los precursores peptídicos de OXM que contienen tiol para producir derivados con el Oxa12-colesterol unido covalentemente a través de un enlace tioéter al resto de cisteína en el C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: 25 mg de precursor peptídico se disolvieron en DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 1,5 molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracontan-42-oato en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 2 % en volumen a la mezcla; tras 4-6 horas de incubación, se inactivó la reacción con ácido acético glacial y se cargó directamente en HPLC de fase reversa y se

purificó. El péptido final se caracterizó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.

- 5 La síntesis de conjugados C₁₁ fue del modo siguiente. El péptido OXM412 se sintetizó a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tiol para producir derivados con el Oxa24-colesterol unido covalentemente a través de un enlace tioéter unido al resto de cisteína en C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: 25 mg de precursor peptídico se disolvieron en DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 1,5 molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-tetracosaoxa-3-azaocta
- 10 heptacontan-78-oato en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 2 % en volumen a la mezcla; tras 4-6 horas de incubación, se inactivó la reacción con ácido acético glacial y se cargó directamente en HPLC de fase reversa y se purificó.

- El péptido final se caracterizó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.
- 15

- La síntesis de conjugados C₁₂ fue del modo siguiente. El péptido OXM421 se sintetizó a partir del precursor peptídico de OXM que contiene tiol para producir derivados con el Oxa12-colesterol unido covalentemente a través de un enlace tioéter unido al resto de cisteína en C-terminal. Como ejemplo de derivatización del precursor: 25 mg de precursor peptídico se disolvieron en DMSO (conc. 30 mg/ml) y se añadió un exceso 1,5 molar de colest-5-en-3-il 1-bromo-2-oxo- 6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-undecaoxa-3-azaotatriacont-78-oato en THF (conc. 20 mg/ml). Después se añadió DIPEA (N,N-diisopropil-etilamina) al 2 % en volumen a la mezcla; tras 4-6 horas de incubación, se inactivó la reacción con ácido acético glacial y se cargó directamente en HPLC de fase reversa y se purificó.
- 20

- El péptido final se caracterizó en un cromatógrafo Alliance Waters, con una columna ACE C-4 (300 Å), 3 µm, 150 x 4,6 mm; (CPS analítica n/p ACE-213-1546), a 45 °C, usando H₂O: TFA al 0,1 % (A) y CH₃CN, TFA al 0,1 % (B) como disolventes. Los péptidos se caracterizaron mediante electrospray espectrometría de masas en una plataforma Micromass LCZ.
- 25

Ejemplo 6

La Tabla 3 muestra las estructuras para OXM nativo y análogos de OXM que se desvelan en el presente documento.

Tabla 3			Análogos peptídicos de OXM	
SEC ID N°:	Nombre	Estructura		
1	OXM (nativa)	HSQGFTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA		
2	OXM8 (Q3E)	HSEGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA		
3	OXM9 (Q3D)	HSDGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA		
4	OXM29	H ₁₆ QGTFTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-C-CONH ₂		
5	OXM33	H₃QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₁-CONH₂		
6	OXM34	H₃QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₃-CONH₂		
7	OXM35	H₃QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₃-CONH₂		
8	OXM36	H₃QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₄-CONH₂		
9	OXM67	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₁-CONH₂		
10	OXM68	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₂-CONH₂		
11	OXM69	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₃-CONH₂		
12	OXM70	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₄-CONH₂		
13	OXM99	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₃-CONH₂		
14	OXM100	H₁₆QGTFTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA C₆-CONH₂		

15	OXM103	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
16	OXM105	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQ ₃ FC ₃ VQWL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
17	OXM107	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFV ₃ WL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
18	OXM109	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _{MC₃} TKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
19	OXM110	H₅QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IAK(palmitoyl)-CONH₂
20	OXM113	H₃αQGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IA-C₃-CONH₂
21	OXM115	H₅QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IA-C₇-CONH₂
22	OXM121	H ₆ QGTFTSDYC ₃ KYLD ₃ SRRAQDFVQWL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
23	OXM124	H ₆ QGTFTSDYSC ₃ YLD ₃ SRRAQDFVQWL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
24	OXM177	H₆QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IAK(palmitoyl)-CONH₂
25	OXM208	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _n NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
26	OXM209	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _o NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
27***	OXM212	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _n NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₄ -CONH ₂
28	OXM213	H ₆ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _o NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₄ -CONH ₂
29	OXM216	H₆QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IA-C₇-CONH₂
30	OXM229 (precursor OXM33-36)	H ₅ QGTFTSDYSKYLD ₃ SRRAQDFVQWL _m NTKRN ₃ N ₃ IA-C ₃ ONH ₂
31	OXM237	H₅QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IA-C₇-CONH₂
32	OXM238	H₅QGTFTSDYSKYLD₃SRRAQDFVQWL_mNTKRN₃N₃IA-C₅-CONH₂

33	OXM259	H-Acr-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
34	OXM260	H-Abu-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
35	OXM261	H-(D-Abu)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
36	OXM262	H-Nva-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
37	OXM263	H-Cpa-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
38	OXM264	H-Prg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
39	OXM265	H-Alg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
40	OXM266	H-(2-Cha)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
41	OXM267	H-(Dtbg)-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
42	OXM268	H-Vg-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂
43	OXM306	H-Acp-QGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRRNNIA-CONH₂

44	OXM307	H-Acb-QGTFTSDYSKYLD SRRAQDFVQWLMNTKRRNNIA- CONH ₂
45	OXM308	H-Acpe-QGTFTSDYSKYLD SRRAQDFVQWLMNTKRRNNIA- CONH ₂
46	OXM290	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRRNNIAC-CONH ₂
47	OXM291	HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
48	OXM292	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
49	OXM293	HsQGTFTSDYSKYLDSERAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
50	OXM294	HsQGTFTSDYSKYLDSRAAQDFVQWLMNTKC-CONH ₂
51	OXM301	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRRNNIAC γ - CONH ₂
52	OXM302	HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKC γ -CONH ₂
53	OXM303	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC γ -CONH ₂
54	OXM304	HsQGTFTSDYSKYLDSERAAQDFVQWLMNTKC γ -CONH ₂
55	OXM305	HsQGTFTSDYSKYLDSRAAQDFVQWLMNTKC γ -CONH ₂
56	OXM311	HsQGTFTSDYSKYLD SRRAQDFVQWLMNTKK(Palmitoyl)- CONH ₂
57	OXM312	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKK(Palmitoyl)- CONH ₂
58	OXM314	HsQGTFTSDYSKYLD SRRAQDFVQWLMNTK-Tids-K(Palmitoyl)- CONH ₂
59	OXM313	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-Tids-K(Palmitoyl)- CONH ₂
60	OXM317	HsQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTK γ E-C ₄ -CONH ₂
61	OXM318	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC γ E-C ₄ -CONH ₂
62	OXM319	H α QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKC γ -CONH ₂

63	OXM321	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRRNIA-γE-C4-CONH₂
64	OXM323	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-C ₇ -CONH ₂
65	OXM325	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRIAC ₇ -COOH
66	OXM327	H α QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-C ₇ -CONH ₂
67	OXM329	H α QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
68	OXM330	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTKRNRRNIA-γE-K(Palmitoyl)-CONH₂
69	OXM345	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₄ -COOH
70	OXM355	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
71	OXM357	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
72	OXM359	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
73	OXM361	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
74	OXM373	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₄ -COOH
75	OXM374	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E-C ₇ -COOH
76	OXM380	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₇ -COOH
77	OXM381	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₉ -COOH
78	OXM383	H α QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₇ -COOH
79	OXM388	H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₇-COOH
80	OXM392	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between <u>E</u> and <u>K</u>)
81	OXM395	HαQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between <u>E</u> and <u>K</u>)
82	OXM398	H-Acb-QGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH
83	OXM399	HsQGTFTSDYSKYLDSEAAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH (lactam bridge between <u>E</u> and <u>K</u>)

84	OXM400	H ₁₇ QGTFSTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -COOH
85	OXM401	H-Acb-QGTFSTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₀-COOH
86	OXM404	H₅QGTFSTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
87	OXM406	H ₅ QGTFSTSDYSKYLDERRAQQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₀ -CONH ₂
88	OXM407	H₅QGTFSTSDYSKYLDSSRAK(γE-palmitoyl)DFVQWLMNTK-γE-CONH₂
89	OXM408	H₅QGTFSTSDYSKYLDSSRAK(γE-γE-palmitoyl)DFVQWLMNTK-γE-CONH₂
90	OXM409	H₅QGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDSSRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
91	OXM410	H₅QGTFSTSDYSKYLDERRAK(γE-γE-palmitoyl)DFVQWLMNTK-CONH₂
92	OXM411	H₅QGTFSTDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
93	OXM412	H ₅ QGTFSTSDYSKYLDSSRRAQDFVQWLMNTK- γ E- γ E-C ₁₁ -COOH
94	OXM413	H₆DGTFSTSDYSKYLDSSRAQDFVK(DOTA)WLMNTK-γE-γE-C₁₀-CONH₂
95	OXM414	H₅QGTFSTDK(γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
96	OXM415	H₅QGTFSTDK(palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-CONH₂

97	OXM416	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
98	OXM417	H-Acb-QGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-CONH₂
99	OXM418	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
100	OXM419	HsQGFTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
101	OXM420	H-Acb-QGFTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-K(γE-palmitoyl)-CONH₂
102	OXM421	HsQGFTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-γE-C₁₂-COOH
111	MM102	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
112	MM103	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
113	MM111	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
114	MM113	HsQGFTFTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
115	MM114	HsQGFTFTSDK(E-E-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
116	MM115	HsQGFTFTSDK(R-R-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
117	MM116	HsQGFTFTSDK(X-X-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂

118	MM117	HsQGTFSTSDK(e-e-palmitoyl)SKYLDERRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
119	MM121	HsQGTFSTSDK(γE-γE-myristoyl)SKYLDaRRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
120	MM127	HsQGTFSTSDK(γE-γE-palmitoyl)SKYLDaRAAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂
121	MM132	HsQGTFSTSDK(γE-γE-stearoyl)SKYLDaRRAQDFVQWLMNTK-γE-CONH₂

α = ácido α-aminoisobutírico (Aib); s = D-Ser; n = L-norleucina (Nle), o = O-metil-homoserina; m = sulfoxido de metionina; H₂ = desamino-His (ANH₂-H); Acx = ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico; Abu = ácido α-aminobutírico; D-Abu = ácido D-α-aminobutírico; Nva = ácido aminovalérico; Cpa = β-ciclopropil-alanina; Prg = propargilglicina; Alg = Aliilglicina; 2-Cha = ácido 2-Amino-2-ciclohexil-propanoico; D-tbg = D-tercbutilglicina; Vg = vinilglicina; Acp = ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico; Acb = ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico; Acpe = ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico; k = D-lys; e = D-Glu; X = ácido homocisteico; ye= ácido D-gamma glutámico; C₁ = Cys(mPEG) 5 kDa; C₂ = Cys(mPEG) 20 kDa; C₃ = Cys(mPEG)₂ 40 kDa; cada uno correspondiente a un resto de cisteína PEGilado a través del tiol de la cadena lateral con metoxiPEG lineal (mPEG) o mPEG ramificado [(mPEG)₂] del PM indicado; C₄ = Cys(colest-5-en-3-il)[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tiacetato); C₅ = Cys(CH₂CONH₂), correspondiente a un resto de cisteína en el que el tiol de la cadena lateral se hizo reaccionar con iodoacetamida; C₆ = Cys(mPEG)₂ 60 kDa, cada uno correspondiente a un resto de cisteína PEGilado a través del tiol de la cadena lateral con metoxiPEG lineal (mPEG) o mPEG₂mPEG ramificado [(mPEG)₂] del PM indicado; C₇ = 1-[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]ti-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato) o Cys(colest-5-en-3-il) Cys(Oxa4-colesterol); C₈= Cys(N-etilmaleimidil). C₉ = S-{1-[46-(colest-5-en-3-iloxi)-3,43,46-trioxo-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-4,44-diazahexatetraceno-1-il]-2,5-dioxopirrolidin-3-il}-L-cisteína o Cys (mal-oxa₁₂-colesterol) C₁₀ = S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa₁₂-colesterol) C₁₁ = S-[78-(colest-5-en-3-iloxi)-2,78-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-tetracosaoxa-3-azaoctahptacont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa₂₄-colesterol) C₁₂ = S-[38-(colest-5-en-3-iloxi)-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-undeca-oxa-3-azaotatatriacont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa₁₂-O-colesterol)	
Tids= ácido 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamina succinímico	
γE= ácido gamma glutámico	
palmitoil = resto de ácido graso C16	
miristoil = resto de ácido graso C14	
estearoil= resto de ácido graso C18	

Ejemplo 7

Se demuestra la capacidad de los co-agonistas de GLP-1/GCGR para reducir el peso corporal y la ingesta de comida y mejorar el control glucémico.

Se seleccionaron inicialmente péptidos en ensayos basados en células de fluorescencia que miden la producción de AMP-cíclico (AMPc), usando líneas celulares de células CHO que expresan GLP-1R humano o GCGR humano recombinantes. La determinación de la actividad de agonista de GLP-1R y GCGR en ratón y en ser humano fue esencialmente del modo siguiente. Se crecieron las células CHO que expresaban GLP-1R o GCGR de ratón o de humano de manera estable en medio modificado de Duplecco de Iscove (IMDM), SFB al 10%, L-glutamina 1 mM, penicilina-estreptomicina (100 µ/ml) y 750 µg G418/ml durante tres-cuatro días antes de recolectarlas usando medio de disociación Enzymefree (EFD, Specialty Media). Para determinar la actividad de GLP-1R y GCGR, se diluyeron OXM y OXM-Q3E en tampón de ensayo y se incubaron con células en ausencia o presencia de plasma de ratón al 10 %, respectivamente, durante 30 min a temperatura ambiente. El ensayo se terminó con la adición del tampón de detección del kit LANCE según las instrucciones del fabricante. Las placas se mantuvieron durante una hora más a temperatura ambiente, a continuación, los niveles en aumento de AMPc se detectaron por una disminución en la señal de TR-FRET medidos en un contador EnVision (PerkinElmer) en comparación con una curva patrón de AMPc según las instrucciones del fabricante. Los datos se analizaron usando el programa de análisis de regresión lineal y no lineal GraphPad Prism.

La evaluación de la utilidad de un co-agonista dual de GLP-1R/GCGR (mimético de OXM) frente a un agonista selectivo de GLP-1R (mimético de GLP-1) fue del modo siguiente. En primer lugar, para evaluar la utilidad terapéutica de un agonista dual de GLP-1R/GCGR (mimético de OXM), se identificó un péptido emparejado que era selectivo solo para el receptor de GLP-1 (mimético de GLP-1), aunque difiere de OXM nativo en solo un aminoácido. Este péptido difirió de OXM nativo en que tiene un resto de ácido glutámico (E) en la posición 3 en vez de glutamina (Q). Se identificó un segundo mimético de GLP-1 que tiene un resto de ácido aspártico en el lugar de Q. Se comparó la eficacia del mimético de GLP-1 y del mimético de OXM para mejorar el control metabólico en roedores. Estos péptidos y OXM humano se sintetizaron y purificaron por GL Biochem (Shanghai) Ltd.

En la Tabla 4, las potencias *in vitro* y afinidades de unión a receptor de OXM nativo y péptidos OXM-Q3E y OXM-Q3D. La mutación del tercer resto, del Q neutro a un resto ácido, por ejemplo, D o E reduce significativamente la potencia de oxintomodulina nativa para unirse al receptor de glucagón, a la vez que tiene un efecto mínimo sobre la potencia del receptor de GLP-1.

Tabla 4						
Péptido	Cl ₅₀ (nM) de GLP-1R	CE ₅₀ (nM) de GLP-1R	Cl ₅₀ (nM) de GCGR	CE ₅₀ (nM) de GCGR	% de activación de GCGR	Selectividad
OXM	93	9,2	7,7	0,6	87	+/+
OXM-Q3E	237	12,4	ND	1635	17	+/0
OXM-Q3D	No ensayado	2,3	No ensayado	3398	1	+/0

Se evaluó adicionalmente la capacidad de OXM nativo y OXM-Q3E (mimético de GLP-1) para interactuar con el GCGR *in vivo*, tanto en un estudio de glucogenolisis *ex vivo* y un ensayo de ocupación de receptor GCGR *in vivo*. Ya que la demostración de la eficacia *in vivo* para péptidos se confunde a menudo por propiedades farmacocinéticas inadecuadas, el ensayo de hígado en perfusión ofrece un procedimiento alternativo *ex vivo* para determinar la actividad de los péptidos de ensayo en el órgano funcional de interés.

Animales para los ensayos *in vivo*:

Se compraron ratones C57BL/6 macho de 10-12 semanas de edad delgados u obesos inducidos mediante dieta a través de Taconics Farms (Germantown, NY) y se alojaron en jaulas Tecniplast en una instalación de SPF convencional. Se mantuvieron los ratones con comida normal (Teklad 7012: 13,4 % kcal procedentes de grasa; Harlan Teklad) o con dieta alta en grasas (D12492: 60 % kcal procedentes de grasa; Research Diets, Inc.) con acceso a voluntad a agua en un ciclo de 12 h de luz/12 h de oscuridad a menos que se afirme lo contrario. Prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal. Los ratones macho C57BL/6N se distribuyeron por peso en grupos de tratamiento (n = 6/grupo). En la mañana del estudio, se retiró la comida y se administró por vía s.c. OXM u OXM-Q3E con vehículo (agua estéril) a 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 o 3 mg/kg 10 minutos antes de la provocación con glucosa. Las concentraciones de glucosa en sangre se determinaron a T= -10 min y T= 0 min (inicial). Los ratones se expusieron inmediatamente, por vía Intraperitoneal, con D-glucosa (2 g/kg). Se expuso a un grupo de ratones tratados con vehículo con suero salino al 0,9 % como control negativo. Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de sangrados de la cola tomados a los 20, 40 y 60 min después de la exposición a D-glucosa. El perfil de excursión de glucosa en sangre desde

T = 0 hasta T = 60 min se usó para integrar el área bajo la curva (ABC) para cada tratamiento. Los valores de inhibición porcentual para cada tratamiento se generaron a partir de los datos de ABC normalizados para los controles expuestos a suero salino. Las áreas bajo la curva (ABC) para glucosa (ABC de glucosa) se calculó usando el procedimiento trapezoidal. Estadística. El análisis estadístico se efectuó usando prueba de t de Student de 2 colas no pareadas. Los valores de P < 0,05 se comunicaron como significativos.

Ensayo de glucogenolisis en hígado.

Se anestesiaron ratones con GCGR humanizados (C57B/6N) (Nembutal IP, 50 mg/kg) a la mitad del ciclo de oscuridad. Se canuló a continuación la vena porta y se extrajo el hígado y se perfusionó con una solución tamponada con bicarbonato de Krebs-Henseleit durante 5-10 minutos que inicialmente no se recirculó para lavar cualquier sustrato endógeno. El hígado se colocó en un tubo de RMN de 20 mm y la solución inicial de Krebs se cambió por un perfusionado de Krebs-BSA (aprox. 72 ml, BSA al 2,5 %, que se recirculó. Se efectuó inicialmente espectroscopía RMN de ^{31}P para examinar los niveles de ATP y de fosfato inorgánico (Pi) para evaluar la viabilidad hepática. Se creó a continuación un grupo de glucógeno de ^{13}C visible por RMN mediante la adición del sustrato gluconeogénico [2- ^{13}C] piruvato y cloruro de amonio (~7 mM y 1 mM, respectivamente) al perfusionado, y la cantidad de ^{13}C glucógeno contenida en el hígado se controló en tiempo real a través de la resonancia de C1 de las unidades de glucosil en el glucógeno. Tras 45 minutos, se perfusionaron OXM, OXM-Q3E, glucagón o vehículo y se usó la respuesta posterior de niveles de glucógeno para determinar la activación de GCGR (Bergans y col., NMR Biomed. 16: 36-46, 2003)), Secreción de glucosa dependiente de insulina (SGDI). Para medir la SGDI, se aislaron islotes pancreáticos de ratón mediante el procedimiento de collagenasa usando el procedimiento de canulación del ducto pancreático y purificación por gradiente de densidad (Mu y col., Diabetes 55: 1695-704, (2006)) y se incubaron con 2 o 16 mmol/l de glucosa. La insulina se midió en alícuotas del tampón de incubación mediante ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas con un kit comercial (ALPCO diagnostics, Windham, NH). Los protocolos de estudio en animales se revisaron y aprobaron por el Institutional Animal Care and Use Committee de Merck Research Laboratories en Rahway, NJ.

La espectroscopía de ^{13}C -RMN se usó para controlar de manera no invasiva el glucógeno y niveles de glucosa en respuesta a tratamiento agudo con análogos novedosos de oxintomodulina en tiempo real. Se anestesiaron ratones que expresaban GCGR humano (Nembutal IP, 50 mg/kg) aproximadamente a la mitad del ciclo de oscuridad. La vena porta se canuló a continuación y ató y el hígado se extrajo. El hígado se colocó en un tubo de RMN de 20 mm y la solución inicial de Krebs se cambió por un perfusionado de Krebs-BSA, que se recirculó. Se efectuó inicialmente espectroscopía RMN de ^{31}P para examinar los niveles de ATP y de fosfato inorgánico (Pi) en el hígado que pueden usarse para evaluar la viabilidad hepática. Se creó a continuación un grupo de ^{13}C visible a RMN de glucógeno mediante la adición del sustrato glucogénico [2- ^{13}C] piruvato + NH_4Cl y se controló la cantidad de glucógeno contenida en el hígado en tiempo real a través de la resonancia de C1 de las unidades glucosil en el glucógeno. Tras aproximadamente 45 minutos, se infundió OXM o un análogo peptídico de OXM y la respuesta posterior a niveles de glucógeno se usó para determinar la activación de GCGR humano. El área de la resonancia de C1 de las unidades glucosil en el glucógeno se representa en función del tiempo en la Figura 1 para hígados que recibieron los análogos peptídicos de OXM, 50 pM de glucagón, o medio. Como puede observarse a continuación, OXM nativo induce la glucogenolisis de manera dependiente de la dosis e induce la glucogenolisis completa a 1,5 nM y tiene una CE_{50} aproximada de 0,5 nM, en comparación, OXM-Q3E indujo únicamente aproximadamente un 58 % a 300 nM, coherente con su escasa potencia como agonista de GCGR.

Dada la capacidad de OXM para estimular una respuesta de glucogenolisis robusta, se examinó adicionalmente la ocupación del receptor GCGR *in vivo* de OXM y OXM-Q3E en un ensayo competitivo en ratones de tipo silvestre. Tres cohortes de ratones se dosificaron con vehículo (recuento total), vehículo o glucagón frío (unión no específica), u OXM-Q3E por vía subcutánea. Aproximadamente 15 minutos tras la dosificación, se administró ^{125}I -glucagón por vía intravenosa y aproximadamente 15 minutos más tarde, se recogió el hígado y se ensayó la radiactividad total. Tal como se muestra en la Figura 2, el glucagón (GCG) a 1,5 mpk dio una ocupación de GCGR del 84 %. OXM 3 mpk dio una ocupación de GCGR del 31 %, y OXM-Q3E dio una ocupación de GCGR del 0 %.

Usando los péptidos emparejados, OXM OXM-Q3E, se investigaron los efectos farmacológicos tanto agudos como crónicos del co-agonismo de ambos receptores en una abrazadera hiperglucémica y un estudio de ingesta de comida crónica (IC) y peso corporal (PC) (Tabla 5) y en una prueba de tolerancia a glucosa intraperitoneal aguda (PTGIP, Figura 3). Mientras que ambos péptidos mejoraron de manera efectiva la tolerancia a la glucosa, OXM-Q3E rindió mejor que OXM nativo en la reducción de la excursión de glucosa en modelos de ratón tanto delgados como con obesidad inducida por dieta (OID). Sin embargo, se comprobó que el péptido nativo era superior en la reducción de ingesta de comida y peso corporal (ABW: -6 % para OXM frente a -2,4 % para OXM-Q3E a 5 mg/kg) en ratones OID, un efecto atribuido al co-antagonismo del GCGR. En los paradigmas tanto agudos como crónicos, OXM nativo no causó una excursión de glucosa aumentada.

Tabla 5							
Finales farmacodinámicos después de infusión crónica durante 14 días de OXM y OXM para evaluar los efectos sobre la ingesta de comida y peso corporal.							
Medida	Vehículo	OXM 0,5 mg/kg	OXM 1,5 mg/kg	OXM 5 mg/kg	OXM-Q3E 0,5 mg/kg	OXM-Q3E 1,5 mg/kg	OXM-Q3E 5 mg/kg
Cambio de peso acumulativo (g)	1,07	0,54	-3,5	-5,32	-0,21	-1,27	-0,21
Medida	Vehículo	OXM 0,5 mg/kg	OXM 1,5 mg/kg	OXM 5 mg/kg	OXM-Q3E 0,5 mg/kg	OXM-Q3E 1,5 mg/kg	OXM-Q3E 5 mg/kg
Cambio acumulativo de ingesta de comida (kcal)	228	223	206	199	215	213	207

Estudio de abrazadera hiperglucémica.

Se anestesiaron ratones OID (16 semanas en dieta alta en grasas) con xilacina y se cateterizaron a través de la vena yugular interna derecha 3 días antes de los estudios *in vivo*. Se infundió glucosa al 25 % y se ajustó durante la duración del experimento para mantener la hiperglucemia. Debido a la corta semivida de los péptidos (ambos se inactivan rápidamente por dipeptidil peptidasa IV y se eliminan por vía renal (Zhu y col., J. Biol. Chem. 278: 22418-23, (2003))), se infundió vehículo, OXM (~16 µg/kg/min) y OXM-Q3E (~16 µg/kg/min) por vía intravenosa durante los últimos 60 minutos del estudio. El catéter venoso se usó para infusión y se recogieron muestras de sangre por la vena de la cola. Se controló la ingesta de comida y ganancia de peso para cada animal después de la cirugía para asegurar una recuperación completa. Las abrazaderas hiperglucémicas se efectuaron en ratones conscientes, no inmovilizados y cateterizados como se describió anteriormente (Pocai y col., Nature. 43: 1026-31, (2005)). En resumen, la glucosa en plasma se midió mediante glucómetro OneTouch cada 10 minutos durante el periodo de 2 horas. Se infundió glucosa al veinticinco por ciento (D-glucosa, Sigma) por vía i.v. y la velocidad se ajustó periódicamente para abrazar los niveles de glucosa en plasma (~20 mM). Una hora después del comienzo de la infusión, se administraron OXM (~16 µg/kg/min), OXM-Q3E (16 µg/kg/min) y vehículo (suero salino estéril) durante el resto del periodo. La velocidad de infusión de glucosa (VIR) se ajustó al peso corporal.

Los resultados del ensayo de abrazadera hiperglucémica se muestran en las Figuras 3A y 3B. Los niveles de glucosa en sangre se mantuvieron a aproximadamente 20 mmol/l durante el abrazado. En animales tratados con OXM-Q3E, se necesitó un aumento rápido y robusto en la infusión de glucosa (VIR, velocidad de infusión de glucosa) para mantener la hiperglucemia en comparación con ratones tratados con vehículo (VIR0-60 55±4 frente a 6±2 mg/kg/min; OXM-Q3E frente a vehículo; $p < 0,05$). OXM también aumentó la velocidad de infusión de glucosa necesaria para mantener la hiperglucemia (VIR0-60 = 40±4 frente a 6±2 mg/kg/min; OXM frente a vehículo; $p < 0,05$) pero el aumento en la VIR fue aproximadamente un 30 % menor que en el grupo de OXM-Q3E (VIR0-60 = 40±4 frente a 55±4 mg/kg/min; OXM frente a OXM-Q3E respectivamente, $p < 0,05$) y el efecto de disminución de glucosa se retrasó (en aproximadamente 10 minutos) en comparación con ratones tratados con OXM-Q3E, * $p < 0,05$ frente a vehículo.

Se comparó el efecto de OXM o OXM-Q3E en la excursión de glucosa en ratones C57BL/6N delgados. La Figura 4 muestra que tanto OXM como los análogos peptídicos reducen la excursión de glucosa. La administración subcutánea de cada péptido, antes de una exposición a dextrosa ($C_{\text{máx}}$ en plasma) en una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (PTGIP), redujo de manera significativa la excursión de glucosa de manera dependiente de la dosis. Una comparación de la dosis mínima efectiva indica que OXM-Q3E es aproximadamente 10 veces más efectiva en la reducción de glucosa que el péptido nativo (CE_{50} *in vivo* de 0,055 nM y 0,38 nM respectivamente).

Ejemplo 8

OXM nativo tiene una semivida *in vivo* ($t_{1/2}$) de aproximadamente 8 a 12 minutos en seres humanos, no adecuada para terapia farmacológica sostenida. Por lo tanto, se investigó la adición de sustituyentes voluminosos al péptido para reducir la eliminación renal.

Se conjugaron restos de PEG o N-etil maleimida de varios pesos moleculares al péptido de OXM en varias localizaciones a lo largo de la molécula, mediante conjugación a la cadena lateral de un resto de cisteína introducido. Las posiciones que se investigaron para conjugación con Cys-N-etil maleimida o un resto de Cys-PEG se subrayan en la siguiente secuencia de aminoácidos para OXM (SEC ID N°: 1) o se situaron en el C-terminal del OXM.

HSQGT FTSDY SKYLD SRRAQ DFVQW LMNTK RNRNN IA

De manera inesperada, la PEGilación (de 5 a 80 kDa) pareció disminuir de manera severa la capacidad del análogo peptídico para activar al GCGR o tanto GLP-1R como GCGR. En algunos casos, la introducción de un resto de cisteína cubierto con N-metil maleimida fue suficiente para reducir la actividad de manera significativa. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6						
Péptido Análogo	Conjugado/Posición	GLP-1R CE ₅₀ (nM)	CE ₅₀ (nM) de GCGR	% Activación de GCGR	GCGR + suero al 10 % (nM), cambio múltiplo	Receptor*** Selectividad***
OXM33	sk-peg/c ₃₈	115	75,3	78	-	0/0
OXM34	20K-PEG/C ₃₈	195	616	61	-	0/0
OXM35	40K-PEG/C ₃₈	716	142	71	-	0/0
OXM67	5K-PEG/C ₃₈	5,8	138	73	-	+/0
OXM68	20K-PEG/C ₃₈	8,3	601	58	-	+/0
OXM69	40K-PEG/C ₃₈	6	>1000	46	-	+/0
OXM99	40K-PEG/C ₃₈	7,4	>1000	66	-	+/0
OXM100	64K-PEG/C ₃₈	22,5	>1000	22	-	~/0
OXM103	40K-PEG/C ₂₀	6,2	203	75	-	+/0
OXM105	40K-PEG/C ₂₁	28,5	648	21	-	~/0
OXM107	40K-PEG/C ₂₄	29,7	>1000	30	-	~/0
OXM109	40K-PEG/C ₂₈	7,6	>1000	65	-	+/0
OXM113	40K-PEG/C ₃₈	93,3	>1000	58	-	0/0
OXM121	40K-PEG/C ₁₁	>125	ND	-	-	0/0
OXM124	40K-PEG/C ₁₂	>100	ND	-	-	0/0

Ejemplo 9

Como alternativa a la PEGilación, se evaluaron varios análogos peptídicos de OXM lipidados para mejoras en el perfil farmacocinético.

Se conjugaron inicialmente los péptidos con un grupo colesterol a través de la cadena lateral de la cisteína y de nuevo se midió su capacidad para estimular la producción de AMPc en líneas celulares transfectadas con GLP-1R y GCGR. La conjugación en C-terminal fue la localización más favorable para la conjugación y se identificaron los análogos de OXM con potencias de receptor bajas nanomolares. De manera inesperada, el análisis de estos péptidos en el ensayo de glucogenolisis en hígado en perfusión *ex vivo* indicó que la potencia de agonista de GCGR *in vitro* no estaba reflejando de manera correcta la activación de GCGR en el hígado (véase OXM70 en la Figura 5). La medida de la potencia de agonista en el ensayo celular *in vitro* con plasma añadido al 10 a 20 % reveló un "desplazamiento en suero" significativo que redujo de manera efectiva la potencia de la molécula en más de 40 veces (véase la Tabla 7), lo que sugiere que las moléculas colesteriladas unidas a lípido y/o proteína en el plasma, reducen la concentración efectiva.

Tabla 7						
Potencias <i>in vitro</i> de análogos peptídicos de OXM lipidados seleccionados						
Péptido	Conjugado/Posición	CE ₅₀ (nM) GLP-1R	GCGR CE ₅₀ (nM)	% Activación de GCGR	GCGR + plasma al 10 % (nM), (cambio múltiplo)	Plasma desplazado Selectividad
OXM36	Colesterol/C ₃₈	0,1	12,1	107	??	+/+
OXM70	Colesterol/C ₃₈	0,15	2,4	104	169 (70x)	+/0
OXM212	Colesterol/C ₃₈	0,6	11,3	115	1034 (92x)	+/0
OXM213	Colesterol/C ₃₈	0,3	27,6	107	1209 (44x)	+/0
OXM110	Palmitoilo/K ₃₈	0,7	0,31	104	6,9 (23x)	+/+
OXM115	Oxa4-Col/C ₃₈	0,08	0,33	100	0,64 (2x)	+/+
OXM177	Palmitoilo/K ₃₈	0,1	0,59	93	3 (5x)	+/+
OXM216	Oxa4-Col/C ₃₈	3,1	0,63	93	12 (19x)	+/+
OXM229	Precursor de C38	?	?	?	No ensayado	?
OXM208	Precursor de C38	?	?	?	No ensayado	?
OXM209	Precursor de C38	?	?	?	No ensayado	?

La Figura 5A muestra la medida *ex vivo* de glucogenolisis en hígado perfusionado en presencia de OXM70, OXM110, OXM177, OXM115, y OXM216. La Figura 4B muestra la ocupación de GCGR después de administración subcutánea

(s.c.) o intravenosa (i.v.) de OXM70, OXM110, OXM177, OXM115, y OXM216 en comparación con OXM nativo en un ensayo competitivo en ratones de tipo silvestre.

Ejemplo 10

Para mitigar los efectos de unión de plasma sobre el acoplamiento al receptor se empleó una estrategia modificada para mejorar la farmacocinética incorporando un enlazante hidrófilo entre el péptido y el grupo colesterol. La adición de un enlazante tetra-etoxi (Oxa4) entre el resto de colesterol y el péptido redujo de manera significativa el efecto observado anteriormente cuando se añadió plasma al ensayo basado en células, es decir, redujo el "desplazamiento en suero" en nada más que 2 veces, como se muestra en la Tabla 8. Además, la sustitución de ácido aminoisobutírico (Aib) o D-Serina (D-Ser) en la posición de aminoácido dos mejoró adicionalmente la afinidad a GLP-1R y GCGR. Se confirmaron estas observaciones *in vitro* en el ensayo de glucogenolisis *ex vivo* y en el ensayo de unión a receptor de GCGR (véase la Tabla 8), obteniendo los resultados que confirmaron que la conjugación de un grupo colesterol unido de manera hidrófila u una cadena de acilo dio como resultado la identificación de moléculas que se acoplaron y activaron al GCGR de manera eficiente.

Tabla 8 Resumen de medidas de interacción de GCGR de varios péptidos lipidados					
Análogo	Sustitución en la posición dos	Conjugación	% de glucogenolisis	100 % de glucogenolisis	% RO a 3 mpk s.c.
Oxm-70	Aib	colesterol	~0 % a 10 nM	100 % a 100 nM	~0
Oxm-110	D-Ser	palmitoilo	100 % a 1 nM	100 % a 10 nM	No ensayado
Oxm-177	Aib	palmitoilo	21 % a 1 nM	100 % a 4 nM	30 (±3)
Oxm-115	D-Ser	Oxa4-Col	55 % a 0,3 nM	100 % a 3 nM	36 (±12)
Oxm-216	Aib	Oxa4-Col	~0 % a 10 nM	88 % a 100 nM	10 (±3)

Análisis farmacodinámico de análogos seleccionados. Se evaluó la eficacia de varios péptidos lipidados para reducir el peso corporal, ingesta de alimentos (ratones OID) y mejorar el control glucémico (ratones delgados) después de administración aguda y crónica. Tal como se muestra en las Figuras 6 a 9, después de una sola dosis subcutánea, las moléculas lipidadas reducen de manera significativa la ingesta de comida y el peso corporal tanto de manera aguda como con eficacia sostenida. Como se predijo a partir de los análisis *in vitro*, los análogos que contienen los grupos acilo o un enlazante hidrófilo fueron significativamente más eficaces que los otros análogos de OXM lipidados en sitios específicos para reducir la ingesta de alimentos y el peso corporal en este modelo.

La Figura 6 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM70 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. La Figura 7 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM110 y OXM177 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. La Figura 8 resume la eficacia *in vivo* aguda de OXM216, OXM115 y OXM177 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos. En los tres experimentos, alimentados a voluntad, se pesaron ratones OID macho C57BL/6 (de aproximadamente 51 g cada uno) y se dosificaron IP con vehículo (agua) o análogo de OXM OXM70, OXM110, OXM177, OXM216, u OXM115 aproximadamente 30 minutos antes de la sucesión de la fase oscura. La ingesta de comida se midió aproximadamente dos horas y 18 horas después. Los cambios en peso corporal a las 18 horas (una noche) también se midieron *P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 - 6 por grupo).

Efectos sobre la Ingesta crónica de alimentos y peso corporal

Para determinar los efectos crónicos de los análogos en el metabolismo energético y de glucosa, se efectuaron estudios en un modelo de ratón de obesidad inducida por dieta (OID) establecidos. Se dosificó a ratones tipo silvestre macho C57BL/6N alimentados a voluntad (n = 6 por grupo, peso corporal medio ~50 g) con vehículo, OXM115, OXM177, OXM110 a 3 o 10 mg/kg en días alternos (C2D) durante el transcurso de un estudio de 14 días consecutivos. El peso corporal, ingesta de comida y niveles basales de glucosa se midieron a diario. Tal como se muestra en las Figuras 9A y 9B, el tratamiento crónico con los análogos lipidados redujo de manera significativa el peso e ingesta de comida de manera dependiente de la dosis a lo largo de la duración del estudio. La Figura 9C muestra la glucosa basal durante el periodo de tiempo del estudio en respuesta a los varios péptidos.

Todos los péptidos lipidados probados redujeron significativamente la glucosa basal de modo dependiente de la dosis a lo largo de la duración del estudio en comparación con el día 0 del estudio crónico y con animales tratados con vehículo en el mismo día (p < 0,05). Un PTGIP efectuado en el día 13, mostró que la tolerancia a la glucosa se mejoró tras la administración crónica de los análogos lipidados, de manera dependiente a la dosis (Figura 9D).

Mejora de la tolerancia a la glucosa

Tal como se muestra en las Figuras 10 a 13, en ratones C57BL/6N delgados PTGIP, la administración subcutánea de los análogos peptídicos de OXM, antes de la exposición a glucosa temporizada aproximadamente para corresponderse con la C_{máx} en plasma, redujo de manera significativa la excursión de glucosa de manera dependiente de la dosis, para todos los análogos lipidados probados.

Efectos sobre la tasa metabólica

Para establecer si la administración del análogo OXM115 colestirilado unido por tetra-etoxi confiere una tasa metabólica, se efectuó un estudio crónico, con una sola inyección de OXM115. Se aclimataron ratones B6 OID macho (peso corporal inicial medio de 55 g) a cámaras de tasa metabólica sin comida a termoneutralidad (T 29 °C). Se usó un periodo de tres horas, de 6:00 a 9:00 am para calcular la tasa metabólica en reposo. Tres horas tras el comienzo de la fase lumínica (9:00 am), se administró vehículo (H₂O), OXM115 a 3 o 10 mg/kg por vía subcutánea. El ciclo total de tiempo se ajustó para 20 minutos, consistente en una lectura de referencia con un tiempo de reposo de 70 segundos y un periodo de medida de 10 segundos así como un tiempo de reposo de 60 segundos y un tiempo de medida de 10 segundos para cada una de las 16 jaulas. Los resultados mostrados en las Figuras 14A y B demuestran que la administración de OXM115 aumentó de manera dependiente de la dosis la tasa metabólica aguda en ratones OID.

La Figura 15 resume la eficacia aguda *in vivo* de OXM303, OXM304, y OXM305 sobre la reducción de ingesta de comida y peso corporal en ratones DIO establecidos y demuestra que OXM305 es particularmente eficaz en reducir la ingesta de comida y reducir el peso corporal. Se dosificó a ratones OID macho C57BL/6N alimentados a voluntad (aproximadamente 50 g cada uno) con vehículo (agua) o análogos de OXM 30 minutos antes del comienzo de la fase oscura. La ingesta de comida se midió dos horas, 18, y 42 horas después. Los cambios en peso corporal a las 18 y 42 horas (una noche) también se midieron (*P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 - 6 por grupo).

La Figura 16 resume la eficacia aguda *in vivo* de OXM395, OXM399, OXM400, y OXM401 en la reducción de la ingesta de comida y peso corporal en ratones OID establecidos. OXM401 es un péptido de control 0/+ que tiene la secuencia HAibEGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLmNTK-yEyE-C(Oxa₁₂Chol) (SEC ID N°: 99).

Los ratones OID establecidos (~52 g cada uno) se dosificaron por vía s.c. con vehículo (HBC al 30 %) o péptido 1 mg/kg aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de la fase oscura. Los cambios en la ingesta de comida y peso corporal se midieron durante un periodo de tiempo de cuatro días (*P < 0,05 frente a vehículo, n = 5 por grupo).

Ejemplo 11

Este ejemplo demuestra que los péptidos lipidados con un pl por encima de 7 en base a la secuencia de OXM estimula la desgranulación de mastocitos mientras que los péptidos lipidados con un pl de aproximadamente 5 no parece estimular la desgranulación de mastocitos.

Para determinar el potencial de liberación de histamina de análogos de oxintomodulina, se estableció un ensayo *in vitro* de contraevaluación usando la línea de mastocitos humanos LAD2. Se incubaron células LAD2 (50.000 células/pocillo, placa de 96 pocillos) con compuestos durante 30 minutos. La desgranulación de células LAD2 se determinó mediante cuantificación de la β -hexosaminidasa liberada en los sobrenadantes y en lisados celulares después de la hidrólisis de 4-metilumbeliferil-N-acetil- β -D-glucosaminida. Los resultados se expresan como porcentaje de liberación de β -hexosaminidasa, calculado como porcentaje del contenido total. La Tabla 1 resume la potencia de desgranulación (CE₅₀) de análogos de OXM en células LAD2. Los resultados sugieren que para reducir la probabilidad de estimular la desgranulación de mastocitos, el pl para análogos lipidados debe ser de aproximadamente 5.

Tabla 9	
Potencia de desgranulación de OXM nativo y análogos de OXM	
Péptido	CE ₅₀ (mM)
OXM	> 10
OXM115	0,01-0,04
OXM238	1,5
OXM303	0,1
OXM305	0,1
OXM392	0,3
OXM399	0,3
OXM400	> 10
OXM401	> 10
OXM404	> 10
OXM408	> 10
OXM409	> 10
OXM410	> 10
OXM411	> 10

EJEMPLO 12

Este ejemplo presenta tablas que muestran las potencias *in vitro* de varios análogos peptídicos en el receptor GLP-1 humano (hGLP-1R) y el receptor humano de glucagón (hGCGR). Las potencias *in vitro* mostradas en la Tabla 10 o Tabla 11 se determinaron a partir de los ensayos que fueron similares a los ensayos de AMPc basados en células descritos anteriormente en el presente documento (Tabla 10) o los ensayos de AMPc basados en células descritos en la Solicitud Internacional Publicada N° WO 2008/101017, en concreto el ensayo de AMPc basado en células descrito

en él (Tabla 11).

Tabla 10					
Potencias <i>in vitro</i> de análogos peptídicos seleccionados					
Péptido	p1	CE ₅₀ (nM) de hGLP-1R	CE ₅₀ (nM) de hGLP-1R + plasma al 20 %	CE ₅₀ (nM) de hGCGR	CE ₅₀ (nM) de hGCGR + plasma al 20 %
OXM345	5,4	5,1	>1000	0,1	>1000
OXM380	5,4	0,3	30,7	0,1	3,4
OXM381	5,2	0,002; 0,02	1,9; 1,9	0,0002; 0,006	0,8; 0,9
OXM389	-	0,03	-	0,02	-
OXM392	5,4	0,03	3,0	0,03	0,3
OXM395	5,4	0,7	3,3	10	119
OXM399	5,4	0,05	5,7	0,01	0,4
OXM400	5,4	0,07	1,9	0,01	0,8
OXM401	5,4	0,23	2,9	0,09	0,3
OXM409	5,5	-	0,7	-	0,1
OXM411	5,4	-	0,1	-	0,2
OXM414	5,4	-	0,07	-	0,15
OXM416	5,5	-	0,09	-	1,40
OXM417	5,5	-	0,15	-	0,40
OXM418	5,5	-	0,30	-	0,30

Tabla 11		
Potencias <i>in vitro</i> de análogos peptídicos seleccionados		
Péptido	CE ₅₀ (nM) de hGLP-1R	CE ₅₀ (nM) de hGCGR
MM111	0,007	0,005
MM102	0,034	0,003
MM103	0,026	0,005
MM113	0,023	0,006
OXM414	0,007	0,005
MM114	0,036	0,019
MM115	1,083	1,313
MM116	0,132	0,85
MM117	0,93	0,25
MM121	0,131	0,006
MM132	0,024	0,004
OXM418	0,026	0,002

- 5 Mientras que la presente invención se describe en el presente documento en referencia a las realizaciones ilustradas, debe entenderse que la invención no está limitada a estas. Los expertos habituales en la técnica y que tengan acceso a las enseñanzas en el presente documento reconocerán modificaciones adicionales dentro del ámbito de la misma. Por lo tanto, la presente invención solo se limita por las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

LISTA DE SECUENCIAS

- 10 <110> Bianchi, Elisabetta Carrington, Paul E. Eiermann, George J. Ingallinella, Paolo Marsh, Donald J. Metzger, Joseph M. Pessi, Antonello Pocai, Alessandro Sinha Roy, Ranabir Dimarchi, Richard Ward, Brian
- <120> ANÁLOGOS DE OXINTOMODULINA
- 15 <130> MRL-DOB-22547X
- <150> PCT/US2009/034448
- <151> 19-02-2009
- 20 <160> 121
- <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- 25 <210> 1
- <211> 37
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 1

```

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1           5           10           15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
          20           25           30
Arg Asn Asn Ile Ala
          35

```

5

<210> 2
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Análogo de OXM

15

<400> 2

```

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1           5           10           15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
          20           25           30
Arg Asn Asn Ile Ala
          35

```

20

<210> 3
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<110> Bianchi, Elisabetta Carrington, Paul E. Eiermann, George J. Ingallinella, Paolo Marsh, Donald J. Metzger, Joseph M. Pessi, Antonello Pocai, Alessandro Sinha Roy, Ranabir Dimarchi, Richard Ward, Brian

<120> ANÁLOGOS DE OXINTOMODULINA

<130> MRL-DOE-22547X

30

<150> PCT/US2009/034449
 <151> 19-02-2009

<160> 121

35

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

40

<210> 1
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 1

```

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1           5           10           15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
          20           25           30
Arg Asn Asn Ile Ala
          35

```

45

<210> 2
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de OXM

5 <400> 2

```

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1      5      10      15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
      20      25      30
Arg Asn Asn Ile Ala
      35

```

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Análogo de OXM

15

<400> 3

```

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1      5      10      15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
      20      25      30
Arg Asn Asn Ile Ala
      35

```

20

<210> 4
<211> 38
<212> PRT
<313> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=ácido aminoisobutírico

30

<221> AMIDACIÓN
<222> 38
<223> amidación C-terminal

35

<400> 4

```

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1      5      10      15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
      20      25      30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys
      35

```

40

<210> 5
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
<222> 2

50

<223> Xaa=D-serina
 <221> MOD_RES
 <222> 38
 5 <223> Xaa=Cys(mPEG) 5 kDa
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 10 <223> amidación C-terminal
 <400> 5

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10				15		
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

 15 <210> 6
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 25 <223> Xaa=D-serina

 <221> MOD_RES
 <222> 38
 30 <223> Xaa=Cys(mPEG) 20 kDa

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

 35 <400> 6

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10				15		
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

 40 <210> 7
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 50 <223> Xaa=D-serina

 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(mPEG)2 40 kDa

 55 <221> AMIDACIÓN

<222> 38
<223> amidación C-terminal

<400> 7

5

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 8
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Análogo de OXM

15

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa-D-serina

20

<221> MOD_RES
<222> 38
<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

25

<221> AMIDACIÓN
<222> 38
<223> amidación C-terminal

<400> 8

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

30

<210> 9
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Análogo de OXM

40

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=ácido aminoisobutírico

45

<221> MOD_RES
<222> 38
<223> Xaa=Cys(mPEG) 5 kDa

50

<221> AMIDACIÓN
<222> 38
<223> amidación C-terminal

<400> 9

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 10
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido aminoisobutírico

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(mPEG) 20 kDa

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 10

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 11
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> X=ácido aminoisobutírico

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(mPEG)2 40 kDa

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 11

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 12
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220> •
 <223> Análogo de OXM

10

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido aminoisobutírico

15

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[(2*R*)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

20

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 12

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
		35													

25

<210> 13
 <211> 38
 <212> FRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Análogo de OXM

35

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido aminoisobutírico

40

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(mPEG) 20 kDa

45

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

50

<221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

<400> 13

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
		35													

55

<210> 14
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de OXM
5	<221> MOD_RES
	<222> 2
	<223> Xaa=Aib
10	<221> MOD_RES
	<222> 38
	<223> Xaa=Cys(mPEG) 260 kDa
15	<221> AMIDACIÓN
	<222> 38
	<223> amidación C-terminal
20	<221> MOD_US
	<222> 27
	<223> Xaa=sulfóxido de metionina
	<400> 14
	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser 1 5 10 15 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn 20 25 30 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa 35
25	<210> 15
	<211> 37
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
30	<220>
	<223> Análogo de OXM
35	<221> MOD_RES
	<222> 2
	<223> Xaa=Aib
40	<221> MOD_RES
	<222> 20
	<223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa
45	<221> AMIDACIÓN
	<222> 37
	<223> amidación C-terminal
	<400> 15
	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser 1 5 10 15 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn 20 25 30 Arg Asn Asn Ile Ala 35
50	<210> 16
	<211> 37
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
55	<220>
	<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa-Aib
 5
 <221> MOD_RES
 <222> 21
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa
 10
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal
 15
 <400> 16
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35
 <210> 17
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de OXM
 25
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Aib
 30
 <221> MOD_RES
 <222> 24
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa
 35
 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina
 40
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal
 <400> 17
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35
 45
 <210> 18
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

5

<221> MOD_RES
 <222> 28
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa

10

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

<400> 18

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35

15

<210> 19
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Análogo de OXM

25

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa-D-serina

30

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa-Lys(palmitoilo)

35

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 19

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
 35

40

<210> 20
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Análogo de OXM

50

<221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Xaa=desamino-His (deltaNH2=8)

55

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

<221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

5

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa

10

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

15

<400> 20

Xaa	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
		20						25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										

<210> 21
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Análogo de OXM

25

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa-D-serina

30

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaotadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

35

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

40

<400> 21

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
		20						25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
		35													

<210> 22
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Análogo de OXM

50

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

55

<221> MOD_RES
 <222> 11
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 240kDa

5 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

10 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

10 <400> 22

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala

15 <210> 23
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de OXM

25 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

30 <221> MOD_RES
 <222> 12
 <223> Xaa=Cys (mPEG) 2101 kDa

35 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaaa=sulfóxido de metionina

35 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

40 <400> 23

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

45 <210> 24
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Análogo de OXM

55 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Baa-air

55 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Lys(palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

5 <400> 24

```

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1          5          10          15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
      20          25          30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
      35

```

10 <210> 25
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

20 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=Nle

25 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

30 <400> 25

```

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1          5          10          15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
      20          25          30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys
      35

```

35 <210> 26
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

45 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=O-metil-L-homoserina

50 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 26

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

5
 <210> 27
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Análogo de OXM

15
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

20
 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=Nle

25
 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

30
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 27

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

35
 <210> 28
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Análogo de OXM

45
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

50
 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

55
 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=O-metil-L-homoserina

60
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

65 <400> 28

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

5 <210> 29
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de OXM

15 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

20 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo
 -6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

25 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

25 <400> 29

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

30 <210> 30
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de OXM

40 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

45 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

45 <400> 30

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

50 <210> 31
 <211> 38

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

 <221> MOD_RES
 <222> 39
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio}-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

 <400> 31

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

 <210> 32
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

 <221> MOD_RES
 <222> 27
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

 <221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(CH₂CONH₂)

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

 <400> 32

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

 <210> 33

<211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2

10

<223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclohexano carboxílico

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

15

<400> 33

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

20

<210> 34
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2

30

<223> Xaa=Abu

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

35

<400> 34

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

40

<210> 35
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2

50

<223> Xaa=D-abu

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

55

<400> 35

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

5 <210> 36
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 15 <223> Xaa=Nva (ácido aminovalérico)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

20 <400> 36

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

25 <210> 37
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 35 <223> Xaa= beta-ciclopropil-alanina

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

40 <400> 37

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

45 <210> 38
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Análogo de OXM

5 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=propargilglicina

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

 10 <400> 38

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

 15 <210> 39
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Análogo de OXM

 25 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=alilglicina

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

 30 <400> 39

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

 35 <210> 40
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Análogo de OXM

 45 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 2-Amino-2-ciclohexil-propanoico

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

 50 <400> 40

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 41
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-tercbutilglicina

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

<400> 41

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 42
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=vinilglicina

<221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal

<400> 42

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 43
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclopropano carboxílico
 5
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal
 10
 <400> 43
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35
 15
 <210> 44
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de OXM
 25
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclobutano carboxílico
 30
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal
 35
 <400> 44
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala
 35
 35
 <210> 45
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Análogo de OXM
 45
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclopentano carboxílico
 50
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 37
 <223> amidación C-terminal
 <400> 45

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 46
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> AMIDACIÓN
 <222> 38
 <223> amidación C-terminal

<400> 46

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 47
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 47

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 48
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> AMIDACIÓN
<222> 31
<223> amidación C-terminal

5

<400> 48

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Cys	
			20					25					30		

10

<210> 49
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Análogo de OXM

20

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina

25

<221> AMIDACIÓN
<222> 31
<223> amidación C-terminal

<400> 49

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Cys	
			20					25					30		

30

<210> 50
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Análogo de OXM

40

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina

45

<221> AMIDACIÓN
<222> 31
<223> amidación C-terminal

<400> 50

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Cys	
			20					25					30		

50

<210> 51
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

5

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

10

<221> AMIDACIÓN
 <222> 36
 <223> amidación C-terminal

15

<400> 51

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

<210> 52
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Análogo de OXM

25

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

30

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

35

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

40

<400> 52

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 53
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Análogo de OXM

50

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> X=D-serina

55

<221> MOD_RES
 <222> 31

<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<221> AMIDACIÓN

<222> 31

<223> amidación C-terminal

<400> 53

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 54

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES

<222> 31

<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<221> AMIDACIÓN

<222> 31

<223> amidación C-terminal

<400> 54

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 55

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES

<222> 31

<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<221> AMIDACIÓN

<222> 31

<223> amidación C-terminal

<400> 55

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 56
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=Lys(palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 56

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 57
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=Lys(palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 57

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<220> 58
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de OXM

5 <221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina

10 <221> MOD_RES
<222> 31
<223> Xaa=Ttds

15 <221> MOD_RES
<222> 32
<223> Xaa=Lys(palmitoilo)

20 <221> AMIDACIÓN
<222> 32
<223> amidación C-terminal

<400> 58

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

25 <210> 59
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Análogo de OXM

35 <221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina

40 <221> MOD_RES
<222> 31
<223> Xaa=Ttds

45 <221> MOD_RES
<222> 32
<223> Xaa=Lys(palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
<222> 32
<223> amidación C-terminal

<400> 59

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

50 <210> 60
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

5

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

10

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

15

<221> AMIDACIÓN
 <222> 32
 <223> amidación C-terminal

<400> 60

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

20

<210> 61
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> análogo de OXM

30

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

35

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

40

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

45

<221> AMIDACIÓN
 <222> 32
 <223> amidación C-terminal
 <400> 61

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

50

<210> 62
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

5

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

10

<400> 62

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10				15		
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Análogo de OXM

20

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

25

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

30

<221> MOD_RES
 <222> 39
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato]);

35

<221> AMIDACIÓN
 <222> 39
 <223> amidación C-terminal

<400> 63

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10				15		
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa	Xaa									
		35													

40

<210> 64
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Análogo de OXM

50

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

55

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<221> AMIDACIÓN
<222> 32
<223> amidación C-terminal

5

<400> 64

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Xaa
			20					25					30		

10

<210> 65
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Análogo de OXM

20

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina

25

<221> MOD_RES
<222> 38
<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))
<400> 65

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Arg	Asn
			20					25					30		
Arg	Asn	Asn	Ile	Ala	Xaa										
			35												

30

<210> 66
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Análogo de OXM

40

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=Aib

45

<221> MOD_RES
<222> 31
<223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))
<221> AMIDACIÓN
<222> 31
<223> amidación C-terminal
<400> 66

50

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 67
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

<400> 67

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 68
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 38
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 39
 <223> Xaa=Lys(palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 39
 <223> amidación C-terminal

<400> 68

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa Xaa
35

<210> 69
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[(2*R*)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

<400> 69

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 70
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[(2*R*)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);

<400> 70

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 71
 <211> 32

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Análogo de OXM

10 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

15 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

20 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]acetato);
 <400> 71

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

25 <210> 72
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de OXM

35 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

40 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

45 <221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[*(2R)*-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol)
 <400> 72

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

50 <210> 73
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

5

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

10

<400> 73

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
1				5					10					15	
Arg	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

<210> 74
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Análogo de OXM

20

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

25

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

30

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio}acetato]);

35

<400> 74

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		

<210> 75
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Análogo de OXM

45

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

50

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

55

<221> MOD_RES
 <222> 32
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<400> 75

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 76
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<400> 76

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 77
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-{1-[46-(colest-5-en-3-iloxi)-3,43,46-trioxo -7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-4,44-diazahexatetracont-1-il]-2,5-dioxopirrolidin-3-il }-L-cisteína o Cys (mal-oxa12-colesterol)

<400> 77

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 78
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Análogo de OXM

10

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

15

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

20

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<400> 78

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa

25

<210> 79
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Análogo de OXM

35

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclobutano carboxílico

40

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

45

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=Cys(colest-5-en-3-il 1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropil]tio]-2-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oato]] o Cys(Oxa4-colesterol))

<400> 79

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa

50

<210> 80
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Análogo de OXM

5 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

 10 <221> MOD_RES
 <222> (31) ... (32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 15 <221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)
 <223> Puente de lactama entre las cadenas laterales en las posiciones 16 y 20

 <400> 80

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Lys	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
			20					25					30		
Xaa															

 20 <210> 81
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> análogo de OXM

 30 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

 35 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 40 <221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36, 39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)
 <223> Puente de lactama entre las cadenas laterales en las posiciones 16 y 20

 <400> 81

 45 <210> 82
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Análogo de OXM

 55 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclobutano carboxílico

 60 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 60 <221> MOD_RES
 <222> 33

<223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36, 39-dodecaoxa-3-azadotetra cont-1-il)-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

<223> Puente de lactama entre las cadenas laterales en las posiciones 16 y 20

5 <400> 82

```

      His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
      1      5      10      15
      Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
      20      25      30
      Xaa

```

<210> 83

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES

<222> (31)...(32)

<223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES

<222> 33

<223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36, 39-dodecaoxa-3-azadotetra cont-1-il)-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

<400> 83

```

      His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
      1      5      10      15
      Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
      20      25      30
      Xaa

```

<210> 84

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa=Aib

<221> MOD_RES

<222> (31)...(32)

<223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES

<222> 33

<223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36, 39-dodecaoxa-3-azadotetra cont-1-il)-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

<400> 84

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 85
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=ácido 1-Amino-1-ciclobutano carboxílico

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra cont-1-il)-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

<400> 85

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 86
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 33
 <223> amidación C-terminal

<400> 86

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 87
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 33
 <223> amidación C-terminal

<400> 87

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 88
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 20
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-palmitoilo)

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> AMIDACIÓN
 <222> 32
 <223> amidación C-terminal

<400> 88

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

<210> 89
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 20
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

<221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 89

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30

<210> 90
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa-D-serina

<221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
 <222> 30
 <223> amidación C-terminal

<400> 90

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
 20 25 30

<210> 91

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

10

<221> MOD_RES
 <222> 20
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

15

<221> AMIDACIÓN
 <222> 30
 <223> amidación C-terminal

20

<400> 91

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 92
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Análogo de OXM

30

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

35

<221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

40

<221> AMIDACIÓN
 <222> 30
 <223> amidación C-terminal

45

<400> 92

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 93
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Análogo de OXM

55

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

5 <221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[78-(colest-5-en-3-iloxi)-2,78-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75-tetracosaoxa-3-azaoctaheptacont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa24-colesterol)

10 <400> 93

```

  His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
   1      5      10      15
  Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
   20      25      30
  Xaa

```

15 <210> 94
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=Aib

25 <221> MOD_RES
 <222> 24
 <223> Xaa=Lys(DOTA)

30 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

35 <221> MOD_RES
 <222> 33
 <223> Xaa=S-[42-(colest-5-en-3-iloxi)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa12-colesterol)

40 <221> AMIDACIÓN
 <222> 33
 <223> amidación C-terminal

45 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Xaa=sulfóxido de metionina

<400> 94

```

  His Xaa Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
   1      5      10      15
  Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa Xaa
   20      25      30
  Xaa

```

50 <210> 95
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Análogo de OXM

5 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

10 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-palmitoilo)

15 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

20 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 95

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30

25 <210> 96
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de OXM

35 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

40 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(palmitoilo)

45 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(32)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> AMIDACIÓN
 <222> 32
 <223> amidación C-terminal

<400> 96

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

50 <210> 97
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
 <222> 2

<223> Xaa=Aib
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 5 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 30
 10 <223> amidación C-terminal
 <400> 97

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys		
			20					25					30		

 15 <210> 98
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Análogo de OXM
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 25 <223> Xaa=acb
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 30 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 30
 <223> amidación C-terminal
 35 <400> 98

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys		
			20					25					30		

 40 <210> 99
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Análogo de OXM
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 50 <223> Xaa=D-serina
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)
 55 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=Aib

<221> AMIDACIÓN
<222> 31
<223> amidación C-terminal

5 <400> 99

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 100
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=Aib

20 <221> MOD_RES
<222> (31)...(32)
<223> Xaa=ácido gamma glutámico

25 <221> MOD_RES
<222> 33
<223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-palmitoilo)

30 <221> AMIDACIÓN
<222> 33
<223> amidación C-terminal

<400> 100

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

35 <210> 101
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de OXM

45 <221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=acb

50 <221> MOD_RES
<222> (31)...(32)
<223> Xaa=ácido gamma glutámico

55 <221> MOD_RES
<222> 33
<223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-palmitoilo)

<221> AMIDACIÓN
<222> 33

<223> amidación C-terminal

<400> 101

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 102

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> MOD_RES

<222> 2

<223> Xaa=D-serina

<221> MOD_RES

<222> (31)...(32)

<223> Xaa=ácido gamma glutámico

<221> MOD_RES

<222> 33

<223> Xaa=s-[38-(colest-5-en-3-iloxi)-2-oxo-6,9,12,15,1

8,21,24,27,30,33,36-undecaoxa-3-azaotatriacont-1-il]-L-cisteína o Cys (oxa12-o-colesterol)

<400> 102

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa

<210> 103

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

<221> VARIANTE

<222> 2

<223> Xaa=D-serina o Aib;

<221> VARIANTE

<222> 17

<223> Xaa=Arg o Glu

<221> VARIANTE

<222> 18

<223> Xaa=Arg o Ala

<221> VARIANTE

<222> 27

<223> Xaa=metionina, norleucina, u O-metil-L-homoserina

<400> 103

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 104
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido de OXM

<400> 104

Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 105
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> VARIANTE
 <222> 2

<223> Xaa=D-serina; Aib; Acb; ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe)

<221> VARIANTE
 <222> 17
 <223> Xaa=Arg o Glu

<221> VARIANTE
 <222> 18
 <223> Xaa=Arg o Ala

<221> VARIANTE
 <222> 27
 <223> Xaa=metionina (M), norleucina (Nle), sulfóxido de metionina (m) u O-metil-L-homoserina (o)

<400> 105

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 106
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

<221> VARIANTE
 <222> 2

<223> Xaa=D-serina, ácido alfa-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb),

ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe)

- 5
<221> VARIANTE
<222> 12
<223> Xaa=Ser o Lys
- 10
<221> VARIANTE
<222> 16
<223> Xaa=Ser o Glu
- 15
<221> VARIANTE
<222> 17
<223> Xaa=Arg o Glu
- 20
<221> VARIANTE
<222> 18
<223> Xaa=Arg o Ala
- 25
<221> VARIANTE
<222> (20)...(20). <223> Xaa=Gln o Lys
- 30
<221> VARIANTE
<222> (27)...(27).
<223> Xaa=metionina, norleucina, sulfóxido de metionina, u O-metil-L-homoserina
<400> 106
- His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa**
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35
- 35
<210> 107
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 40
<220>
<223> Análogo de OXM
- 45
<221> VARIANTE
<222> 2
<223> Xaa=D-serina, ácido alfa-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobuteno carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe)
- 50
<221> VARIANTE
<222> 10
<223> Xaa=Tyr o Lys
- 55
<221> VARIANTE
<222> 12
<223> Xaa=Ser o Lys
- 60
<221> VARIANTE
<222> 16
<223> Xaa=Ser o Glu
- 60
<221> VARIANTE
<222> 17

- <223> Xaa=Arg o Glu
- <221> VARIANTE
<222> (18)...(18)
5 <223> Xaa=Arg o Ala
- <221> VARIANTE
<222> (20) ... (20) <223> Xaa=Gln o Lys
- 10 <221> VARIANTE
<222> (27)...(27)
<223> Xaa=metionina norleucina, sulfóxido de metionina, u O-metil-L-homoserina
- 15 <221> VARIANTE
<222> (31)...(31)
<223> Xaa=opcional, pero cuando está presente es uno o más restos de ácido gamma-glutámico
- <400> 107
- | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | His | Xaa | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Xaa | Ser | Xaa | Tyr | Leu | Asp | Xaa |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| | Xaa | Xaa | Ala | Xaa | Asp | Phe | Val | Gln | Trp | Leu | Xaa | Asn | Thr | Lys | Xaa | |
| 20 | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
- <210> 108
<211> 31
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Análogo de OXM
- 30 <221> MOD_RES
<222> 2
<223> Xaa=D-serina, ácido alfa-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); aliilglicina (Alg); ácido
- 35 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe)
- <221> MOD_RES
<222> 10
40 <223> Xaa=Tyr o Lys
- <221> MOD_RES
<222> 12
45 <223> Xaa=Ser o Lys
- <221> MOD_RES
<222> 16
50 <223> Xaa=Ser o Lys
- <221> MOD_RES
<222> 17
50 <223> Xaa=Arg o Glu
- <221> MOD_RES
<222> (18)...(18)
55 <223> Xaa=Arg o Ala
- <221> MOD_RES
<222> (20)...(20)
60 <223> Xaa=Gln o Lys
- <221> MOD_RES
<222> (27)...(27)

<223> Xaa=metionina, norleucina, sulfóxido de metionina, u O-metil-L-homoserina

<221> MOD_RES

<222> (31)...(31)

5 <223> opcional, pero cuando está presente es uno o más restos de ácido gamma-glutámico

<400> 108

```

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
 1           5           10           15
Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa
                20           25           30

```

10

<210> 109

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Análogo de OXM

<400> 109

20

```

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ser Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1           5           10           15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
                20           25           30

```

<210> 110

<211> 32

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de OXM

30

<221> MOD_RES

<222> 2

35

<223> Xaa=D-serina, ácido 2-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acx), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o resto de ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe)

<221> MOD_RES

40

<222> 10

<223> Xaa=Tyr o Lys

<221> MOD_RES

45

<222> 12

<223> Xaa=Ser o Lys

<221> MOD_RES

50

<222> 16

<223> Xaa=Ser, aib, o Glu

<221> MOD_RES

55

<222> 17

<223> Xaa=Arg o Glu

<221> MOD_RES

<222> (18)...(18)

<223> Xaa=Arg o Ala

<221> MOD_RES

<222> (20)...(20)
 <223> Xaa=Glu o Lys

5
 <221> MOD_RES
 <222> (27) ... (27)
 <223> Xaa=Met, norleucina, sulfóxido de metionina, u
 O-metil-L-homoserina

10
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

15
 <221> MOD_RES
 <222> (32)...(33)
 <223> Xaa=es opcional, pero cuando está presente es ácido gamma-glutámico

<400> 110

	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Xaa	Tyr	Leu	Asp	Xaa
	1				5					10					15	
	Xaa	Xaa	Ala	Xaa	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Lys	Xaa	Xaa
				20					25					30		

20
 <210> 111
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Análogo de OXM

30
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

35
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

40
 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=Aib

45
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

50
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> aminación C-terminal

<400> 111

	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Xaa
	1				5					10					15	
	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Glu	Xaa	
				20					25					30		

55
 <210> 112
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de OXM

5 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

10 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

15 <221> MOD_RES
 <222> 30
 <223> Xaa=D-Lys

20 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

25 <221> AMIDACIÓN
 <222> (31)...(31)
 <223> amidación C-terminal

<400> 112

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Xaa Xaa
20 25 30

30 <210> 113
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de OXM

40 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

45 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

50 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

55 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 113

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

5 <210> 114
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de OXM

 10 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

 <221> MOD_RES
 <222> 10
 15 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=aib
 20
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma-D-glutámico
 25 <400> 114

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu Xaa

20 25 30

 30 <210> 115
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina
 40
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido glutámico-ácido glutámico-palmitoilo)
 45 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 50 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

 <400> 115

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

 55

<210> 116
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Análogo de OXM
 10
 <221> MOD_RES 3
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina
 15
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(Arg-Arg-palmitoilo)
 20
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico
 25
 <400> 116
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30
 30
 <210> 117
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Análogo de OXM
 40
 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina
 45
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys (ácido homocistéico-ácido homocistéico-palmitoilo)
 50
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico
 55
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal
 <400> 117
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30
 <210> 118
 <211> 31

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina
 10
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido D-glutámico-ácido D-glutámico-palmitoilo)
 15
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico
 20
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

 <400> 118

	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
	1				5					10					15	
	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
25				20					25					30		

 <210> 119
 <211> 31
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de OXM

 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina
 35
 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-miristoilo)
 40
 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=aib
 45
 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico
 50
 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal
 55
 <400> 119

	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Xaa
	1				5					10					15	
	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
				20					25					30		

5 <210> 120
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de OXM

 10 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa-D-serina

 15 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico ácido gamma glutámico-palmitoilo)

 20 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=aib

 25 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 30 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

 <400> 120

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Xaa
20 25 30

 35 <210> 121
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Análogo de OXM

 45 <221> MOD_RES
 <222> 2
 <223> Xaa=D-serina

 50 <221> MOD_RES
 <222> 10
 <223> Xaa=Lys(ácido gamma glutámico-ácido gamma glutámico-estearoilo)

 55 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> Xaa=aib

 60 <221> MOD_RES
 <222> 31
 <223> Xaa=ácido gamma glutámico

 <221> AMIDACIÓN
 <222> 31
 <223> amidación C-terminal

<400> 121

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Xaa
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

REIVINDICACIONES

1. Un análogo peptídico que comprende la estructura



en la que P es un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos

5 HX₁QGTFTSDX₂SX₃YLDX₄X₅X₆AX₇DFVQWLX₈NTKX₉X₁₀ (SEC ID N°: 110)

en la que X₁ es una D-serina, ácido α-aminoisobutírico (aib), resto de ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico (Acb), ácido 1-amino-1-ciclohexano carboxílico (Acx); ácido alfa-aminobutírico (Abu); ácido D-alfa-aminobutírico (D-Abu); ácido aminovalérico (Nva); beta-ciclopropil-alanina (Cpa); propargilglicina (Prg); alilglicina (Alg); ácido 2-amino-2-ciclohexil-propanoico (2-Cha); D-tercbutilglicina (D-tbg); vinilglicina (Vg); ácido 1-amino-1-ciclopropano carboxílico (Acp); o resto de ácido 1-amino-1-ciclopentano carboxílico (Acpe);

X₂ es un resto de tirosina (Y) o de lisina (K);

X₃ es un resto de serina (S) o de lisina (K);

X₄ es un resto de serina (S), de ácido α-aminoisobutírico (aib), o de ácido glutámico (E);

X₅ es un resto de arginina (R) o de ácido glutámico (E);

15 X₆ es un resto de arginina (R) o de alanina (A);

X₇ es un resto de glutamina (Q) o de lisina (K);

X₈ es un resto de metionina (M), de norleucina (Nle), de sulfóxido de metionina (m), o de O-metil-L-homoserina (o);

X₉ es un resto de ácido gamma-glutámico (γGlu);

X₁₀ es un resto de ácido gamma-glutámico (γGlu) o está ausente;

20 Z₁ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo amino de N-terminal,

M es (i) un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol mediante un enlazante hidrófilo, (ii) un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico, o (iii) un resto lipídico, en el que M está unido covalentemente a un aminoácido C-terminal o interno de P mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico; y

25 Z₂ es un grupo protector presente opcionalmente que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

en el que en análogo peptídico o sal del mismo tiene un pl de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón.

30 2. El análogo peptídico de la reivindicación 1, en el que M es (i) un resto de cisteína unido covalentemente a un resto de colesterol con un enlazador hidrófilo y el resto de cisteína está unido al C-terminal de P, (ii) un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está unido al C-terminal de P, o (iii) un resto de lisina unido covalentemente a un resto lipídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina está unido a la posición X₂ o X₇ de P.

35 3. El análogo peptídico de la reivindicación 1, en el que el enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a veinticuatro unidades etoxi o un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.

4. El análogo peptídico de la reivindicación 1, en el que el resto lipídico es un resto de palmitoilo.

5. El análogo peptídico de la reivindicación 1, en el que el análogo peptídico es seleccionado del grupo que consiste en: OXM317 (SEC ID N°: 60); OXM318 (SEC ID N°: 61); OXM319 (SEC ID N°: 62); OXM323 (SEC ID N°: 64); OXM327 (SEC ID N°: 66); y OXM329 (SEC ID N°: 67);

40 o seleccionado del grupo que consiste en: OXM345 (SEC ID N°: 69); OXM355 (SEC ID N°: 70); OXM357 (SEC ID N°: 71); OXM359 (SEC ID N°: 72); OXM361 (SEC ID N°: 73); OXM373 (SEC ID N°: 74); OXM374 (SEC ID N°: 75); OXM380 (SEC ID N°: 76); OXM381 (SEC ID N°: 77); OXM383 (SEC ID N°: 78); OXM388 (SEC ID N°: 79); OXM392 (SEC ID N°: 80); OXM395 (SEC ID N°: 81); OXM398 (SEC ID N°: 82); OXM399 (SEC ID N°: 83); OXM400 (SEC ID N°: 84); OXM401 (SEC ID N°: 85); OXM404 (SEC ID N°: 86); OXM406 (SEC ID N°: 87); OXM407 (SEC ID N°: 88); OXM408 (SEC ID N°: 89); OXM410 (SEC ID N°: 91); OXM411 (SEC ID N°: 92); OXM412 (SEC ID N°: 93); OXM414 (SEC ID N°: 95); OXM415 (SEC ID N°: 96); OXM416 (SEC ID N°: 97); OXM417 (SEC ID N°: 98); OXM418 (SEC ID N°: 99); OXM419 (SEC ID N°: 100); OXM420 (SEC ID N°: 101); y OXM421 (SEC ID N°: 102).

6. Un análogo peptídico que comprende la secuencia de aminoácidos

50 HSQGTFTSDYSKYLSRRRAQDFVQWLMNTK (SEC ID N°: 109) en la que

(A) el segundo aminoácido del N-terminal del péptido es sustituido por un aminoácido que vuelve al péptido resistente a la escisión e inactivación por dipeptidil peptidasa IV;

(B) el péptido incluye un resto lipídico o de colesterol unido covalentemente a un péptido mediante un espaciador que comprende un resto o más de ácido gamma-glutámico;

55 (C) el péptido incluye opcionalmente de una a tres sustituciones de aminoácidos además de la sustitución en la posición 2; y

(D) el péptido incluye opcionalmente un grupo protector que, si está presente, está unido al grupo carboxilo C-terminal del péptido;

en el que en análogo peptídico tiene un pI de menos de 6,0 y es un agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor de glucagón, y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. El análogo peptídico de la reivindicación 6, en el que (i) el aminoácido sustituido por el segundo aminoácido del N-terminal es seleccionado del grupo que consiste en D-serina, ácido α -aminoisobutírico, y ácido 1-amino-1-ciclobutano carboxílico, (ii) el análogo peptídico incluye un resto de colesterol unido covalentemente al grupo tiol de un resto de cisteína que está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal del análogo peptídico mediante un espaciador que comprende uno o más restos de ácido gamma-glutámico, (iii) en el que el análogo peptídico incluye un resto lipídico unido covalentemente al grupo s-amino de un resto de lisina, (iv) el análogo peptídico además incluye una o más sustituciones de aminoácidos en posiciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 10, 12, 16, 17, 18, y 27, o (v) el análogo peptídico además incluye una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en tirosina por lisina en la posición 10, lisina por serina en la posición 12, serina por ácido glutámico o ácido α -aminoisobutírico en la posición 16, arginina por ácido glutámico en la posición 17, arginina por alanina en la posición 18, glutamina por lisina en la posición 20, y metionina por norleucina u O-metil-L-homoserina en la posición 27.
- 10 8. El análogo peptídico de la reivindicación 7(ii), en el que el resto de colesterol está unido covalentemente al grupo tiol mediante un enlazante hidrófilo.
- 15 9. El análogo peptídico de la reivindicación 8, en el que (i) en enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye de una a doce unidades etoxi, o (ii) el enlazante hidrófilo es un polímero etoxi que incluye cuatro unidades etoxi.
- 20 10. El análogo peptídico de la reivindicación 7(iii), en el que el resto lipídico es un grupo de palmitoilo.
- 25 11. El análogo peptídico de la reivindicación 7(iii), en el que (i) el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico; (ii) el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico; o (iii) el resto lipídico está unido covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico y el resto de lisina unido al resto de lisina en el C-terminal mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico.
- 30 12. El análogo peptídico de la reivindicación 7(v), en el que la tirosina en la posición 10 es reemplazado con una lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino del resto de lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico, opcionalmente, en el que el análogo peptídico incluye adicionalmente uno o más restos de ácido gamma-glutámico unidos covalentemente al C-terminal.
- 35 13. El análogo peptídico de la reivindicación 7(v), en el que la glutamina en la posición 20 es reemplazado con una lisina y el resto lipídico se une covalentemente al grupo s-amino de la lisina mediante uno o más restos de ácido gamma-glutámico.
14. El análogo peptídico de la reivindicación 13, en el que el análogo peptídico incluye adicionalmente uno o más restos de ácido gamma-glutámico unidos covalentemente al C-terminal.
15. El uso de uno o más de los análogos peptídicos de las reivindicaciones 1-14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico.

Activación de GCGR *ex vivo* medido mediante glucogenolisis por RMN de ^{13}C .

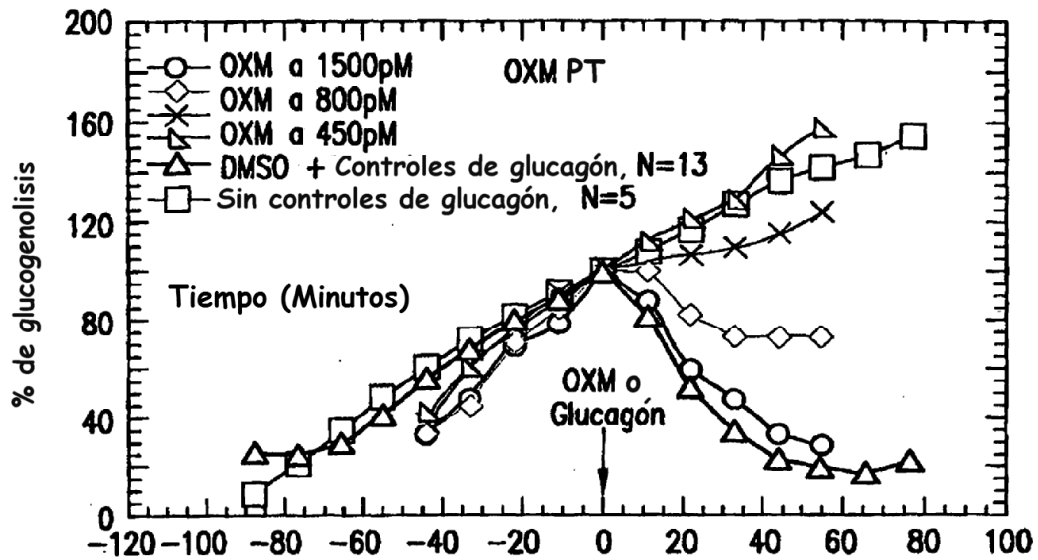


FIG.1A

Activación de GCGR *ex vivo* medido mediante glucogenolisis por RMN de ^{13}C .

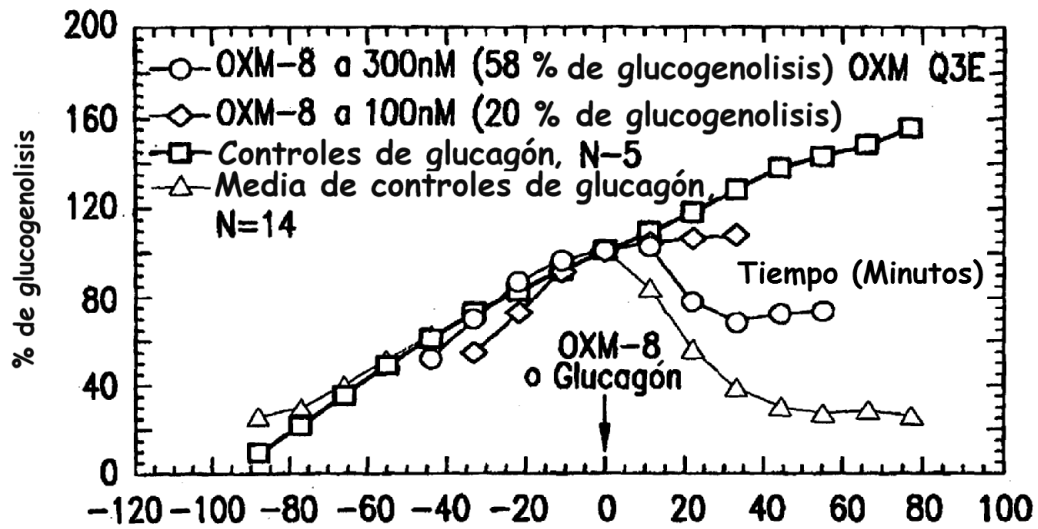


FIG.1B

Ocupación de receptor de GCG *in vivo*

Ocupación de GCGR *in vivo* s.c.

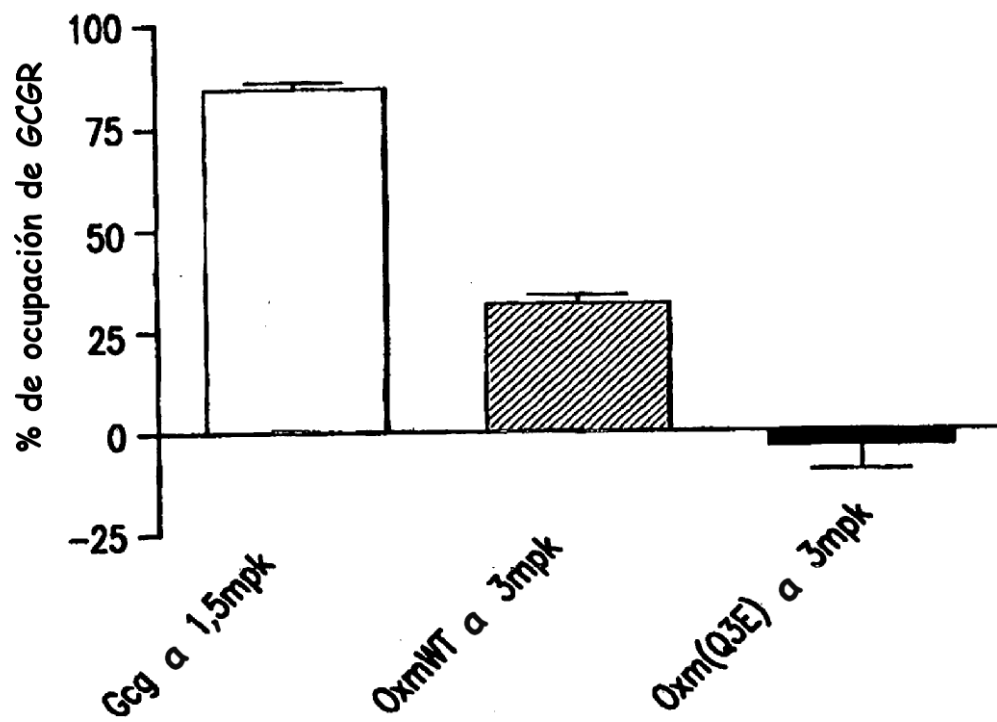


FIG.2

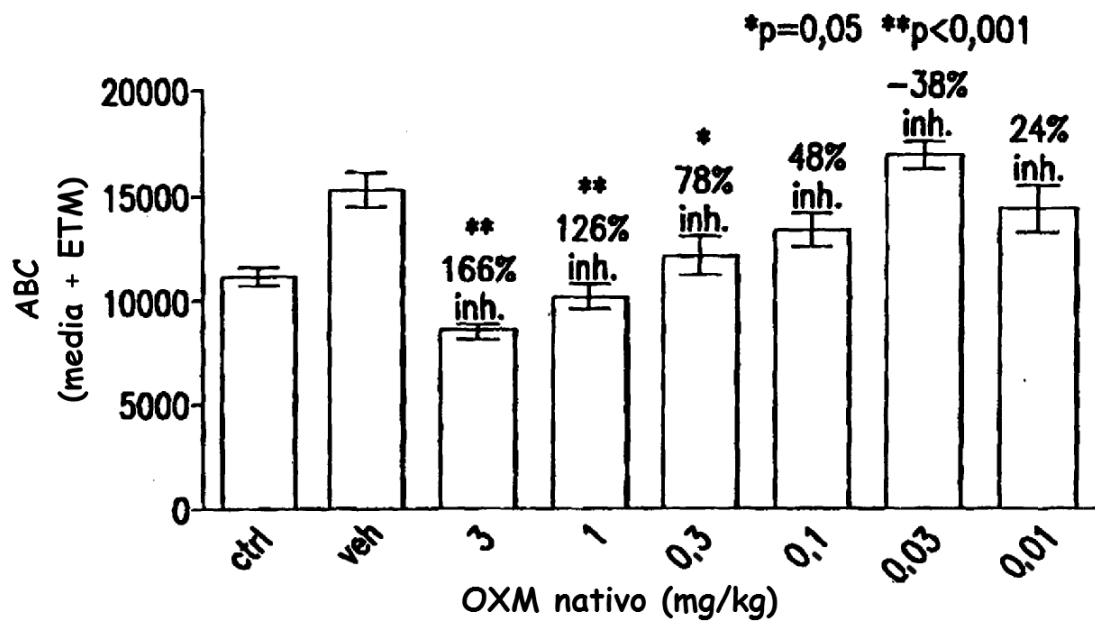


FIG.3A

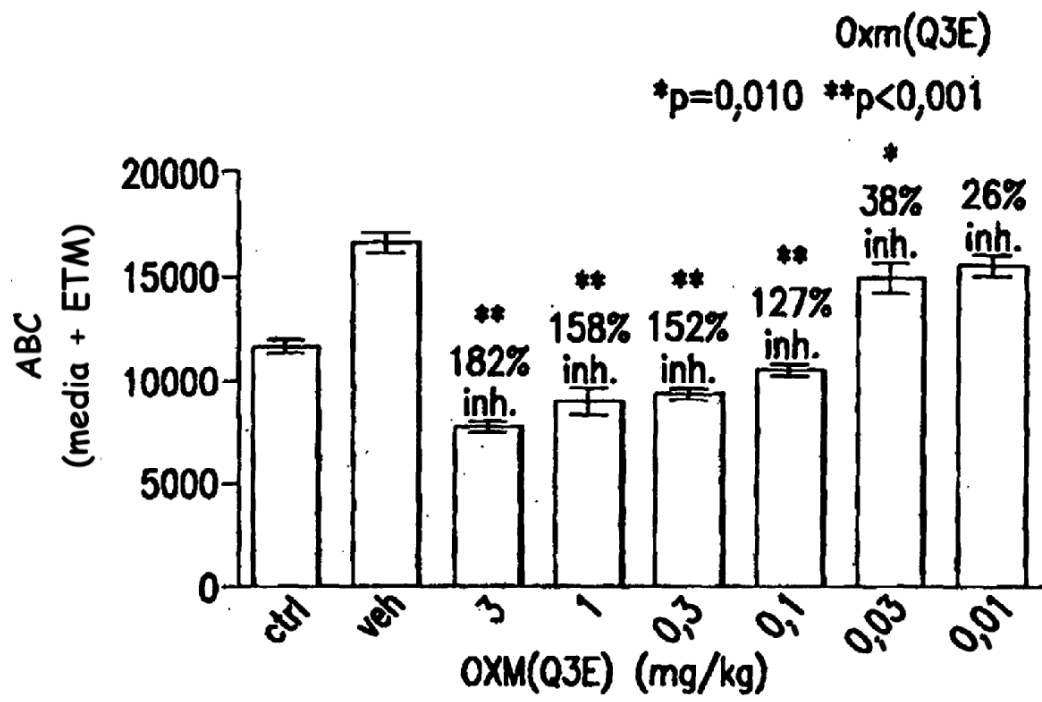


FIG.3B

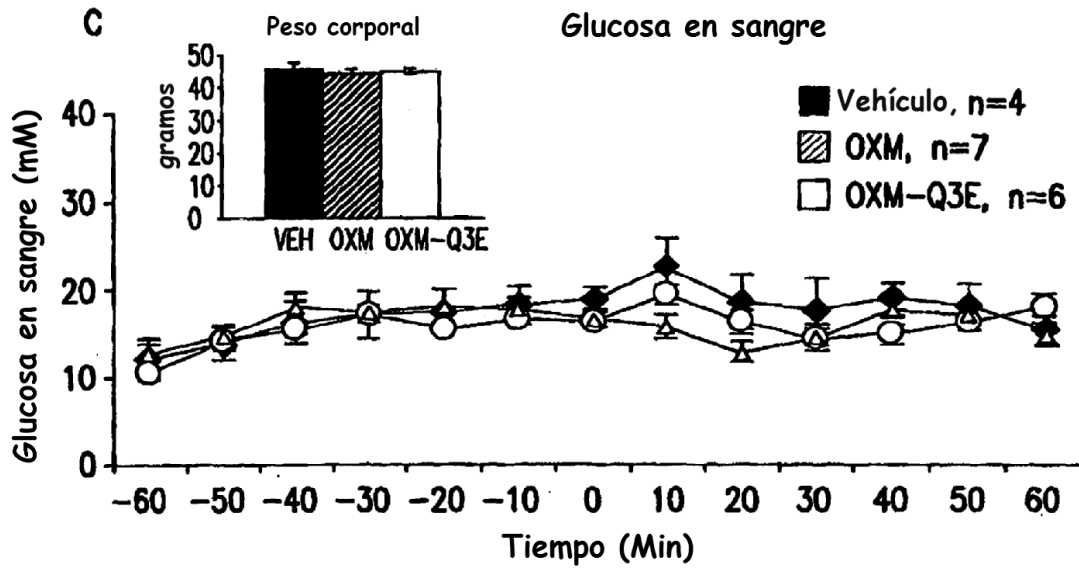


FIG.4A

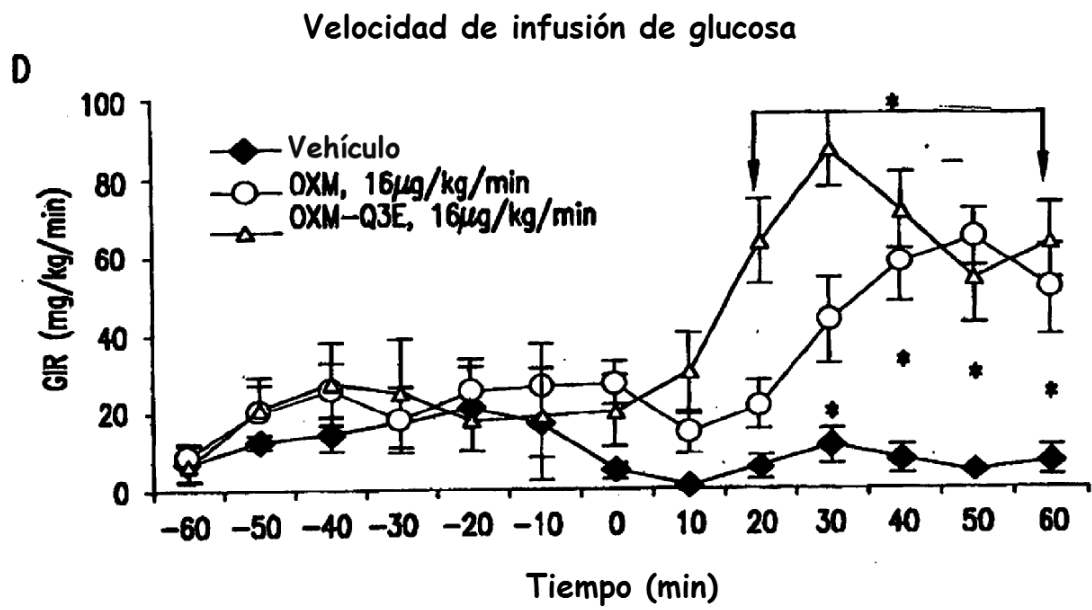


FIG.4B

Medida *ex vivo* de glucogenolisis en hígado perfusionado

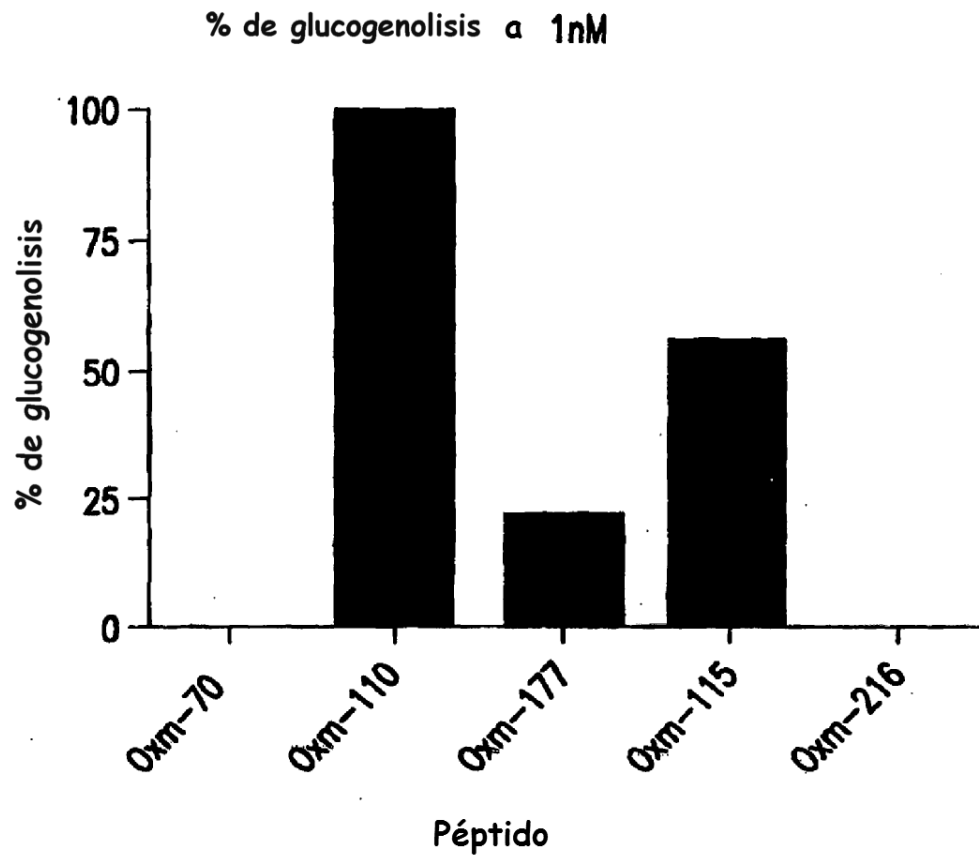


FIG.5A

Ocupación de GCGR después de administración s.c. o i.v. de los péptidos de ensayo

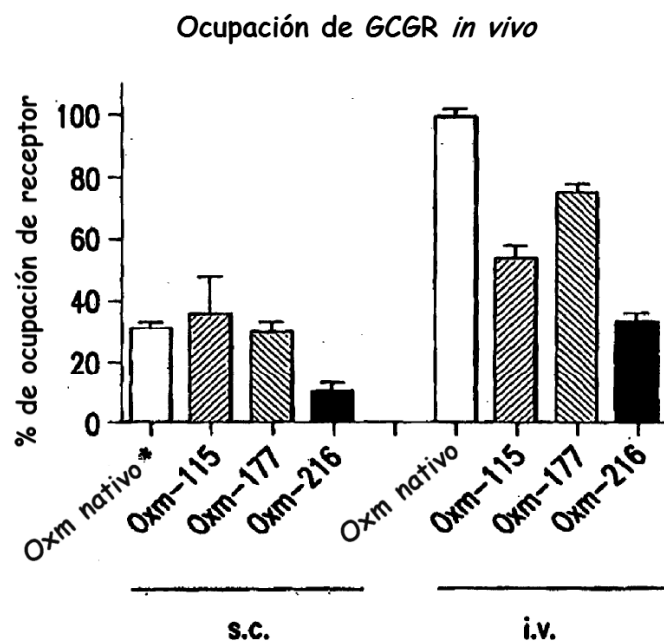


FIG.5B

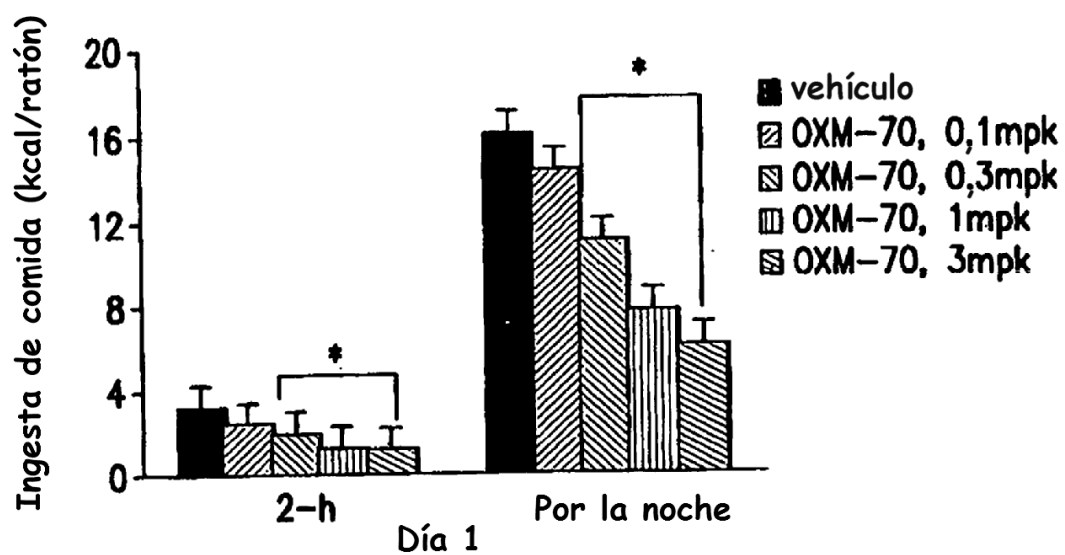


FIG.6A

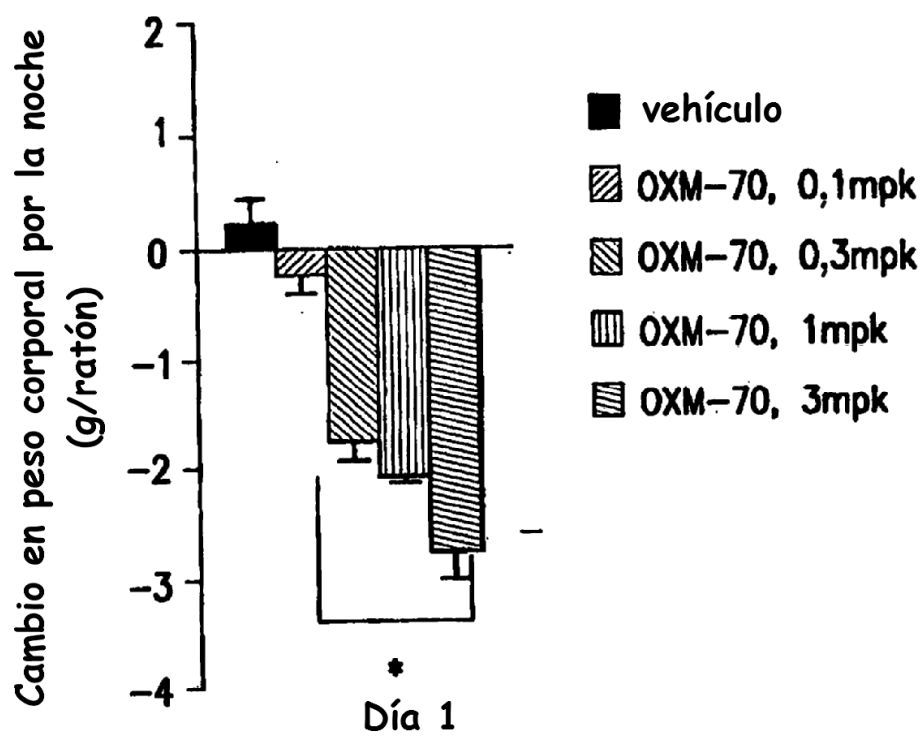


FIG.6B

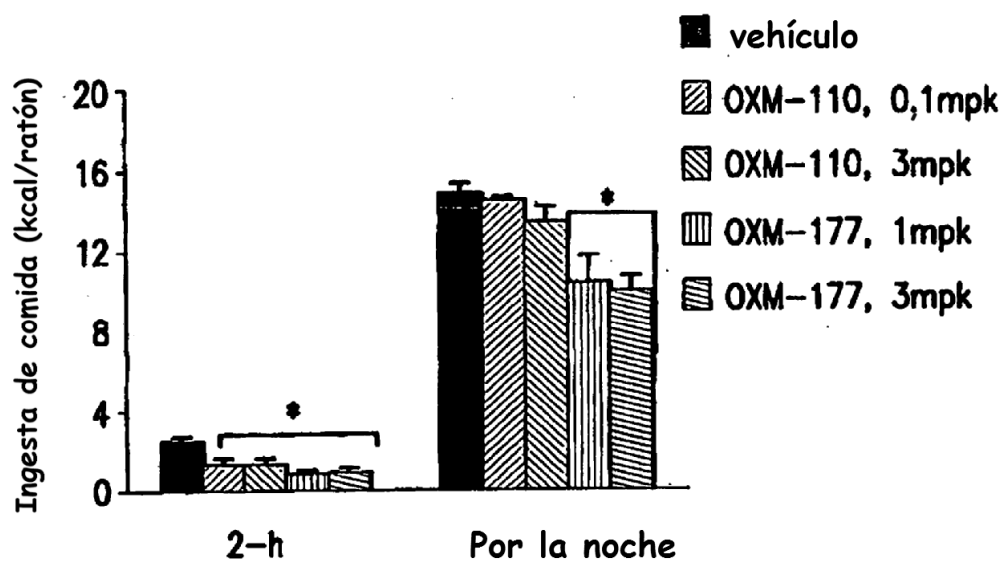


FIG.7A

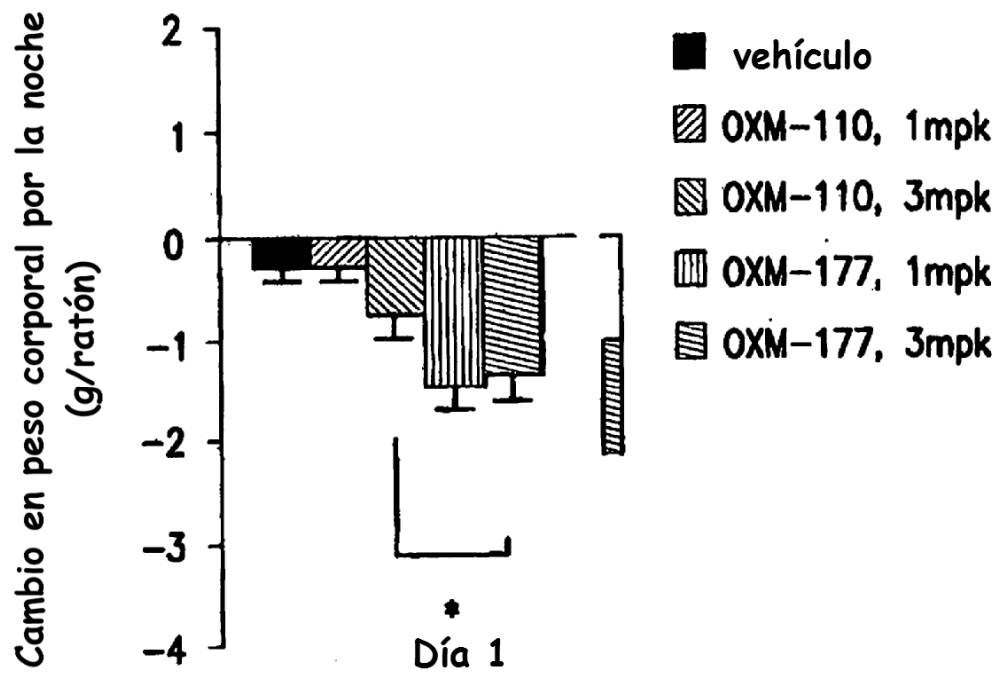


FIG.7B

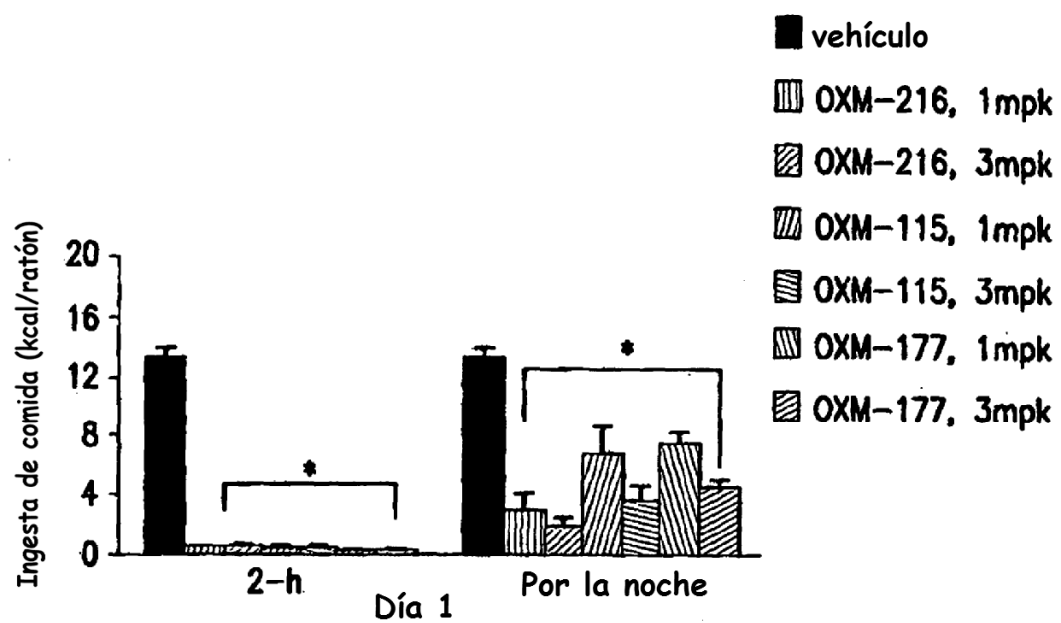


FIG.8A

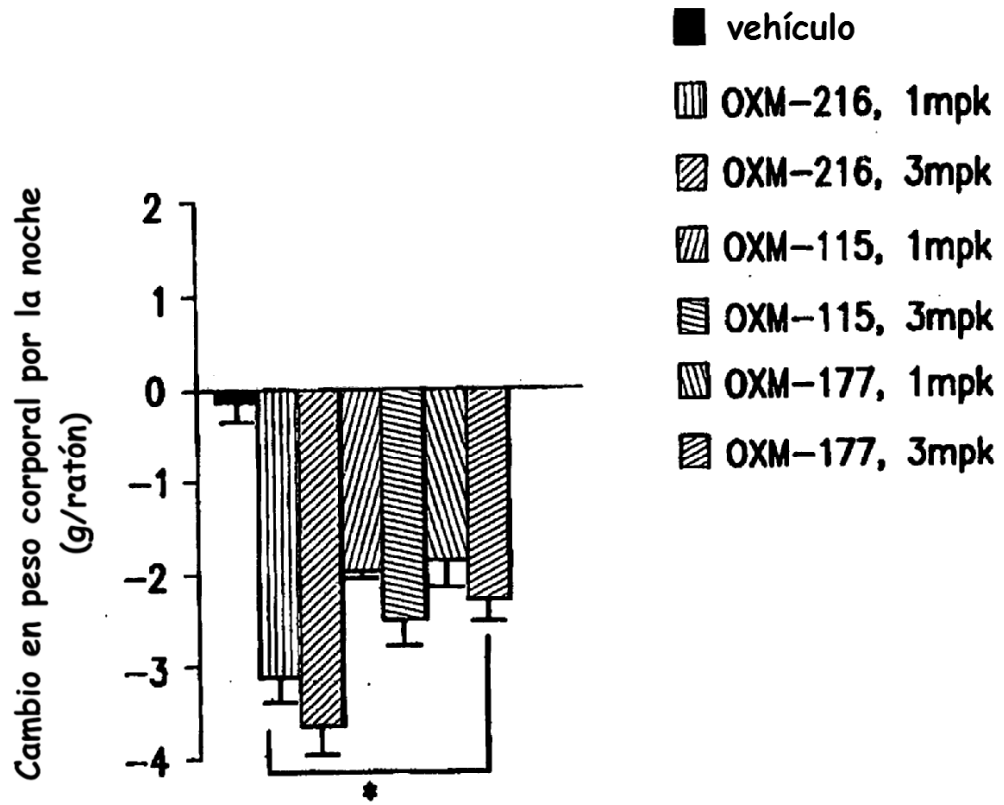


FIG.8B

Puntos finales farmacológicos de un estudio crónico
de peso corporal e ingesta de comida en ratones OID

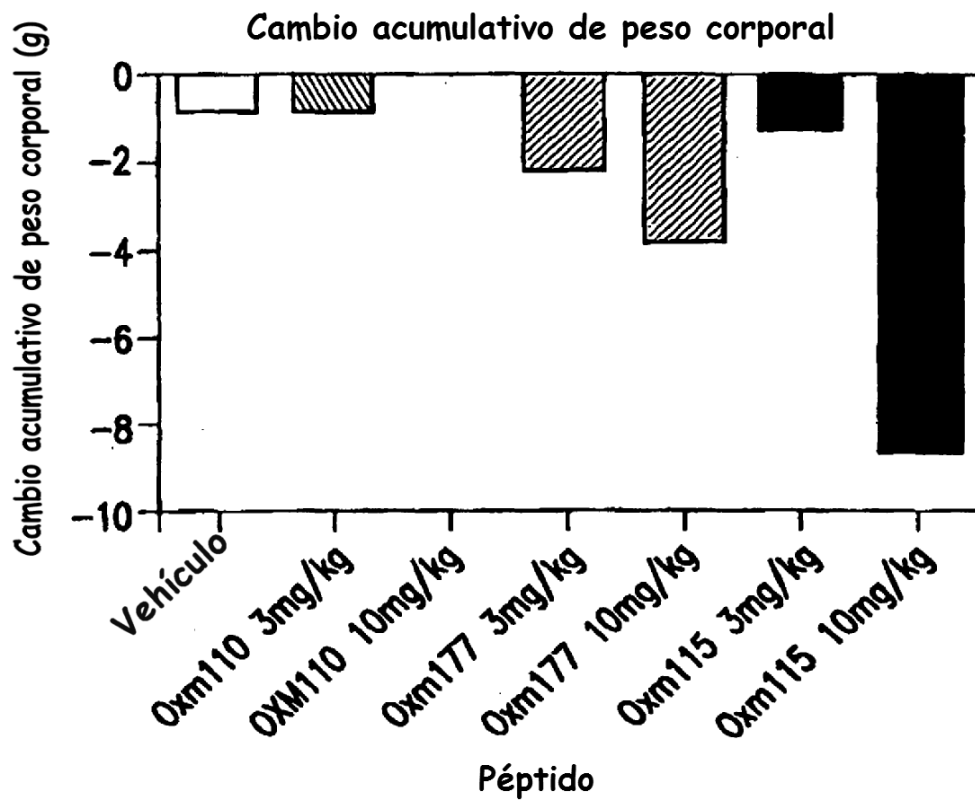


FIG.9A

Puntos finales farmacológicos de un estudio crónico
de peso corporal e ingesta de comida en ratones OID

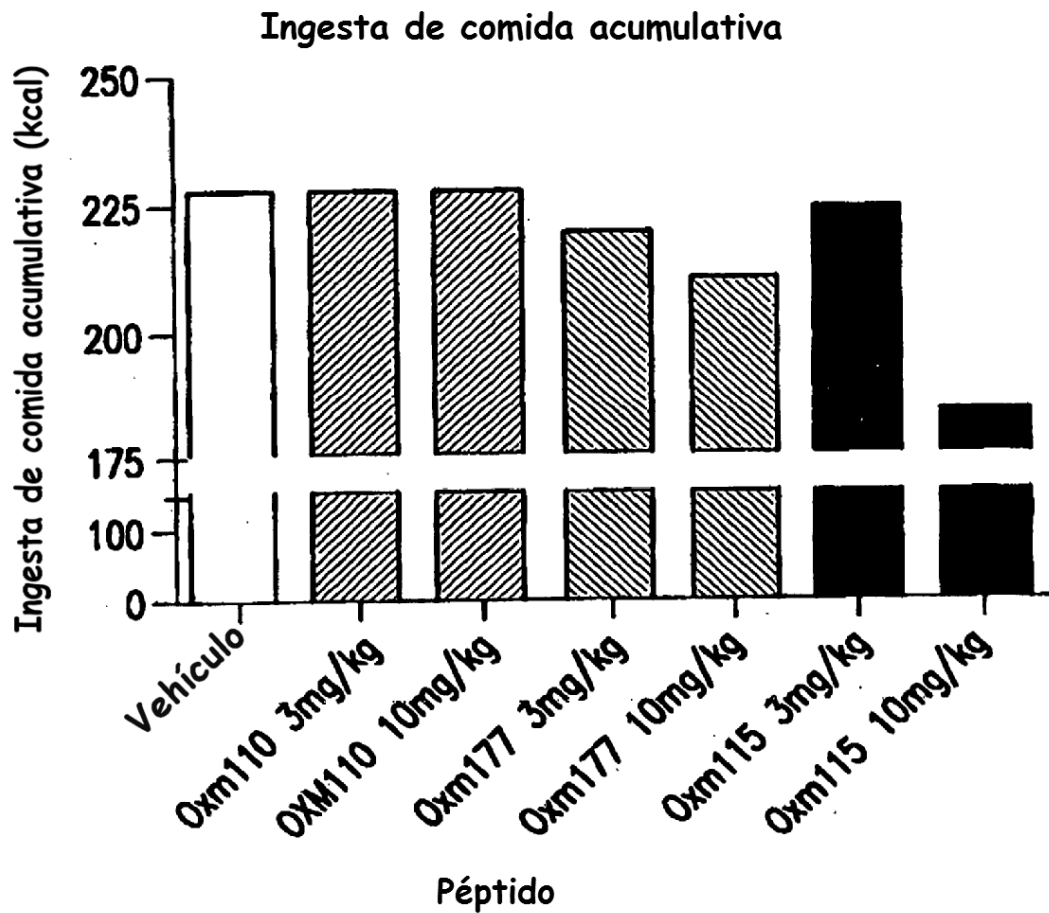


FIG.9B

Puntos finales farmacológicos de un estudio crónico
de peso corporal e ingesta de comida en ratones OID

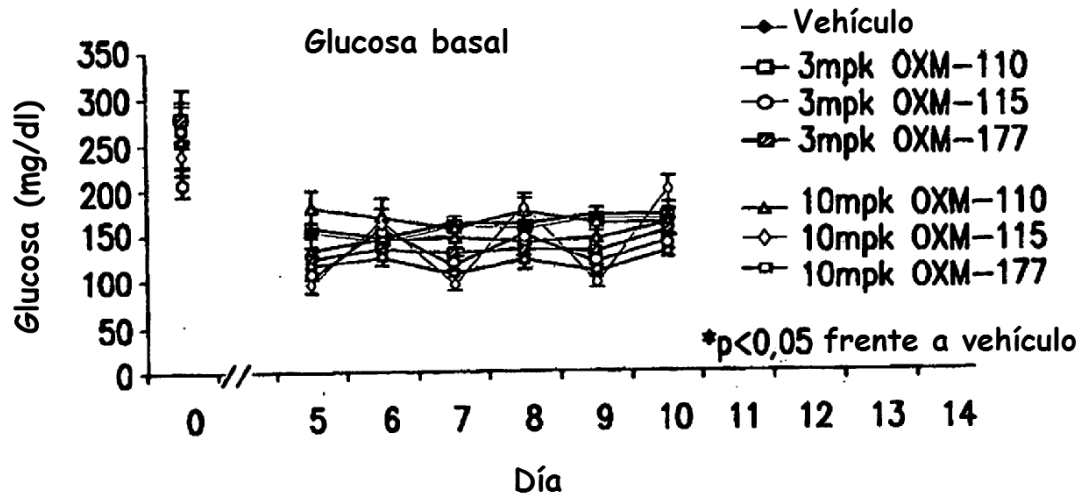


FIG.9C

Puntos finales farmacológicos de un estudio crónico
de peso corporal e ingesta de comida en ratones OID

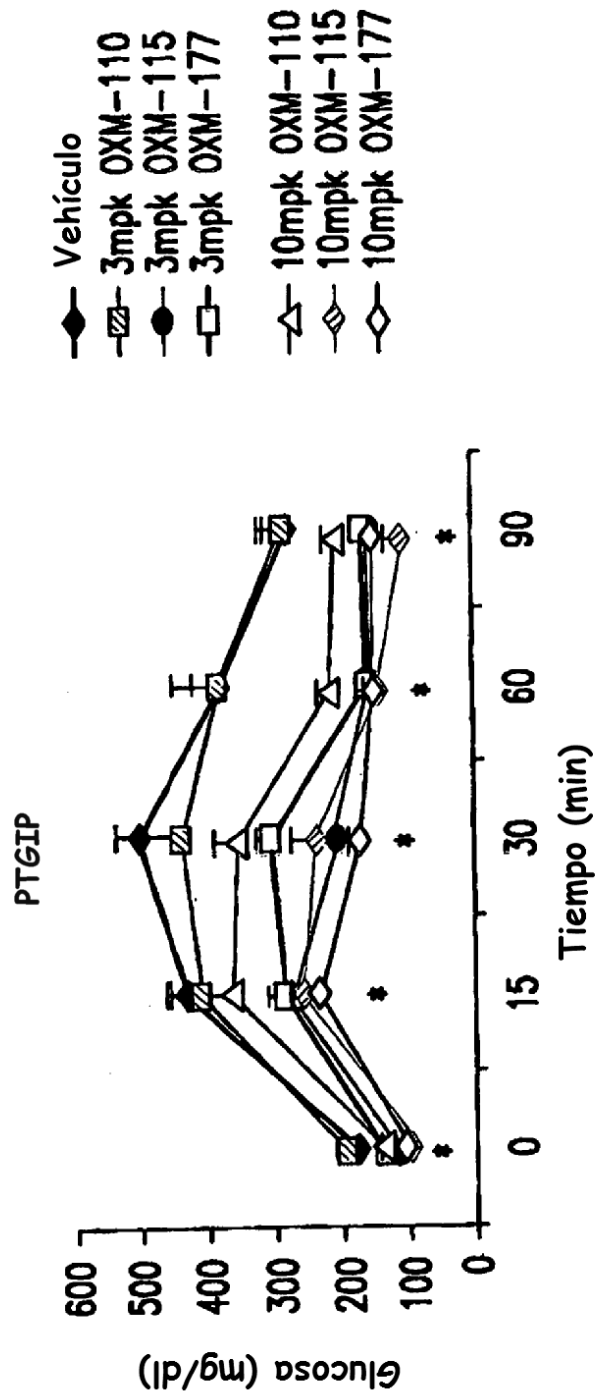


FIG.9D

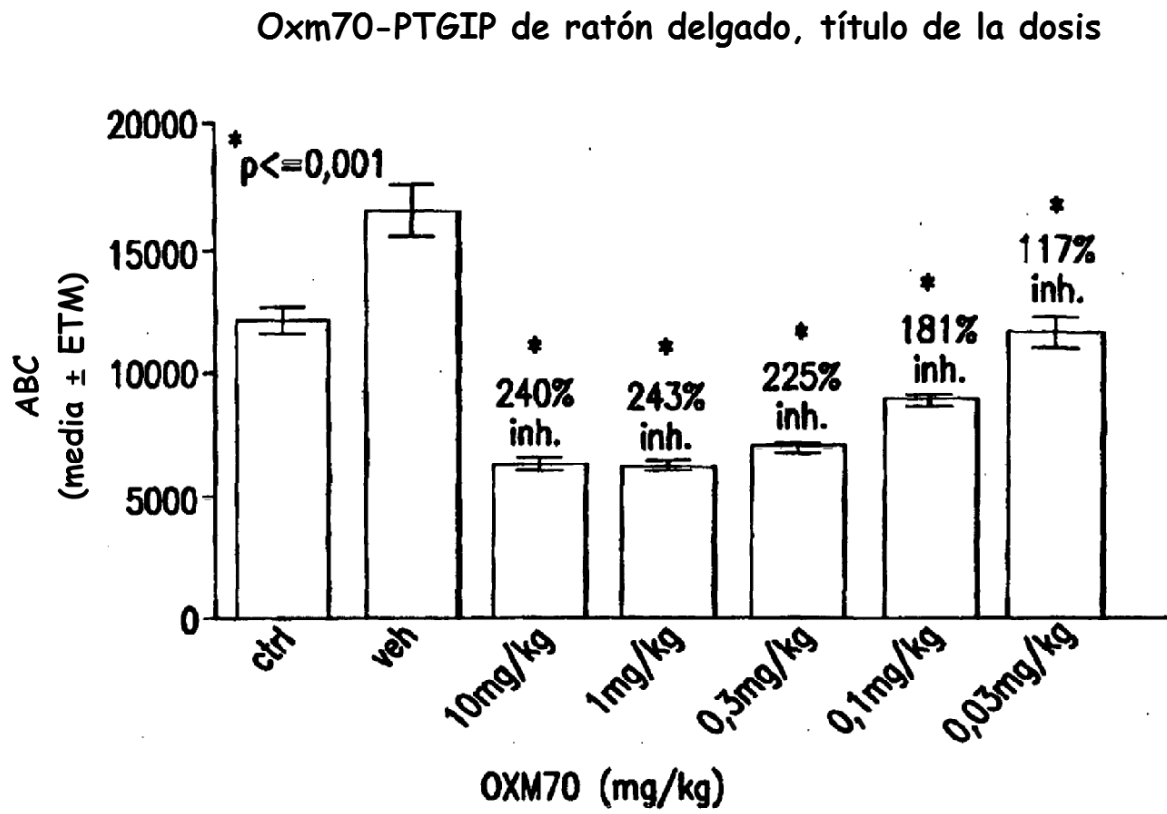


FIG.10

Oxm110-PTGIP de ratón delgado, título de la dosis

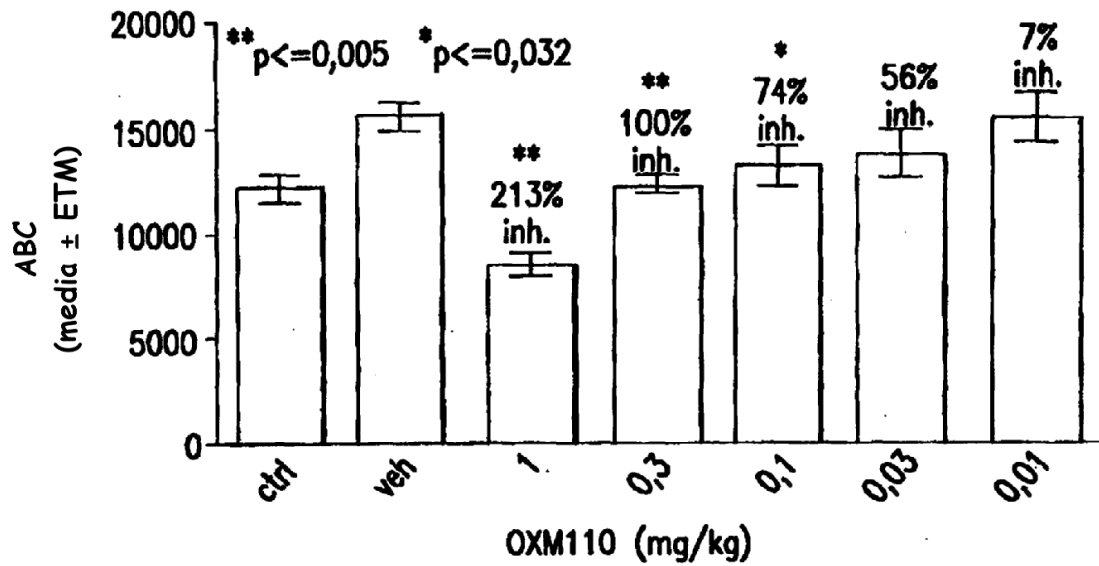


FIG.11

Oxm177-PTGIP de ratón delgado, título de la dosis

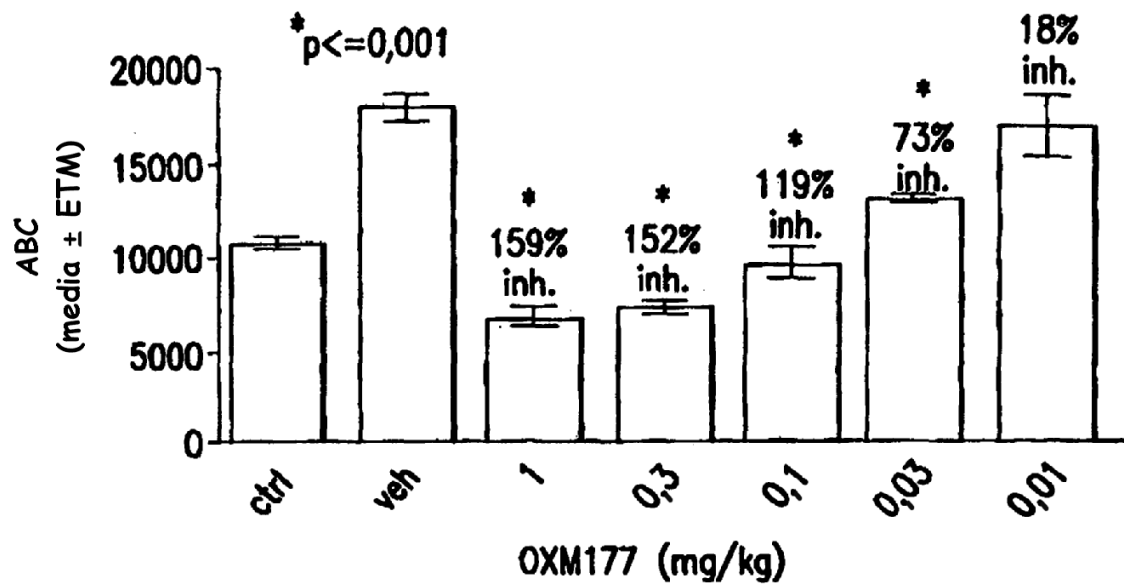


FIG.12

Oxm115-PTGIP de ratón delgado, título de la dosis

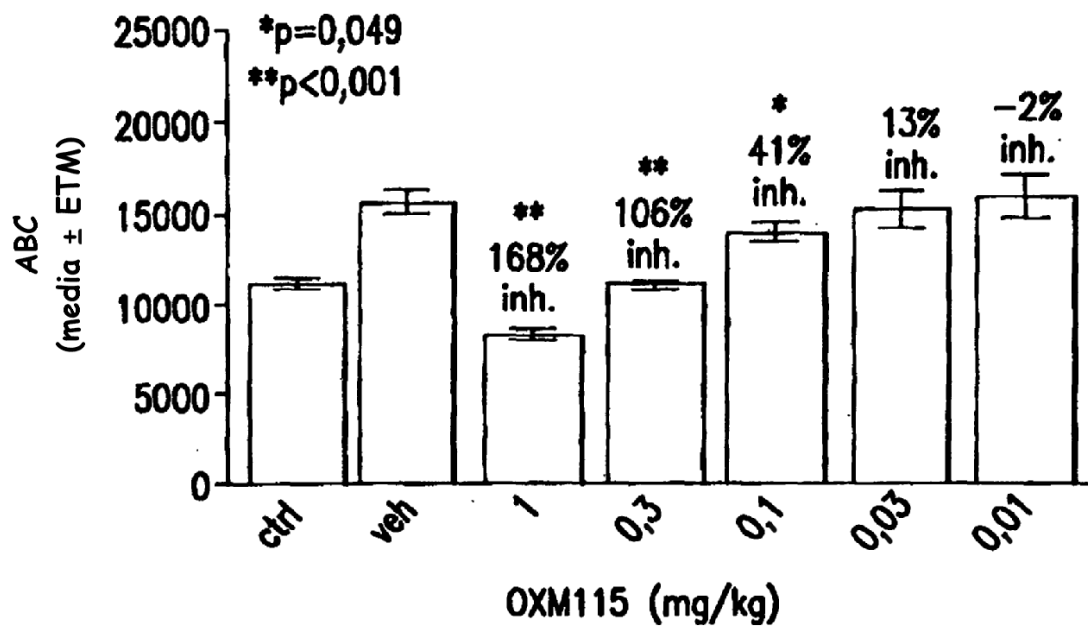


FIG. 13

Efectos sobre tasa metabólica de Oxm-115 en ratones OID

Efectos sobre tasa metabólica de Oxm-115 en ratones OID en termoeestabilidad

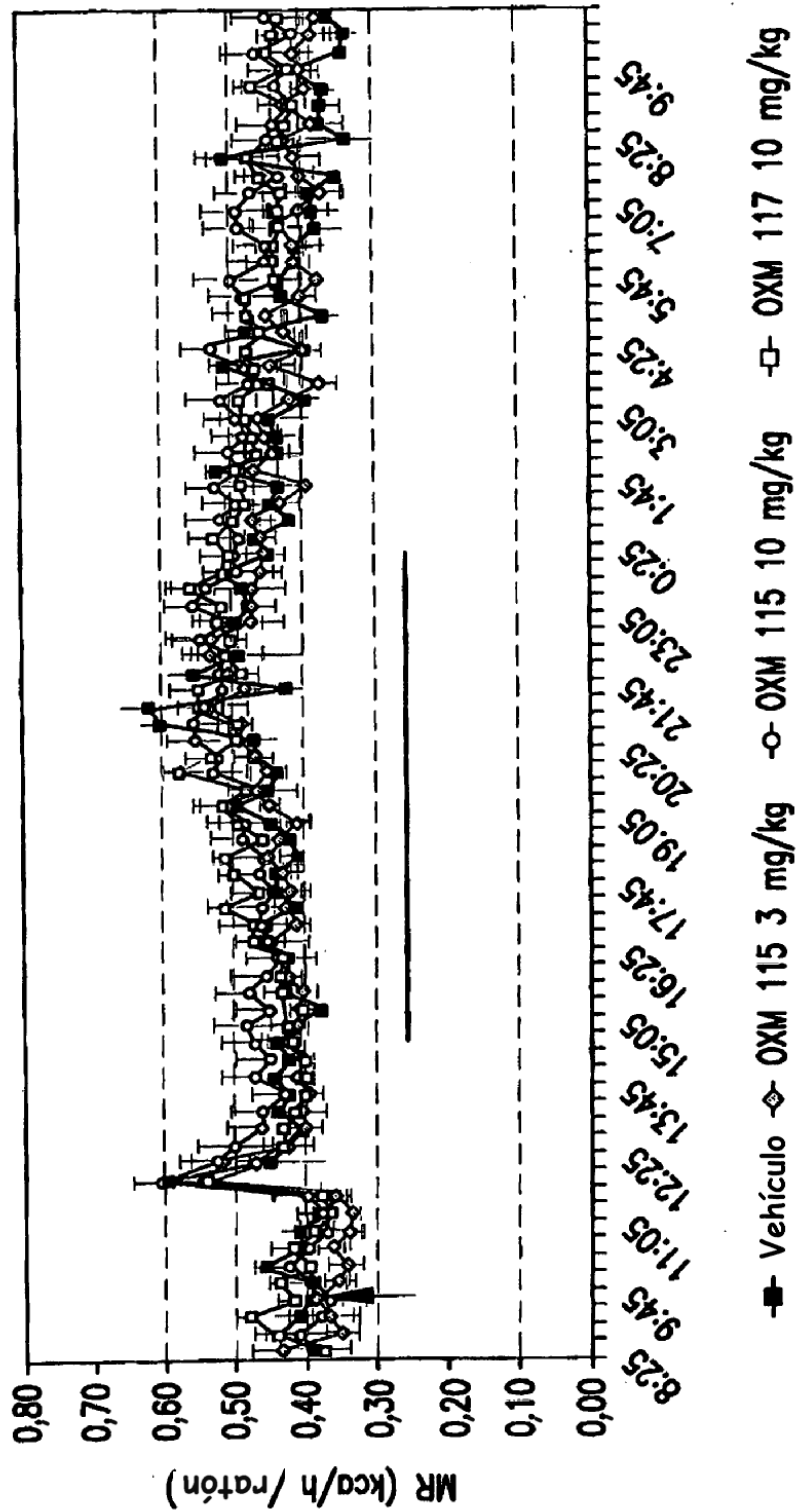


FIG.14A

Efectos sobre tasa metabólica de Oxm-115 en ratones OID en termoestabilidad

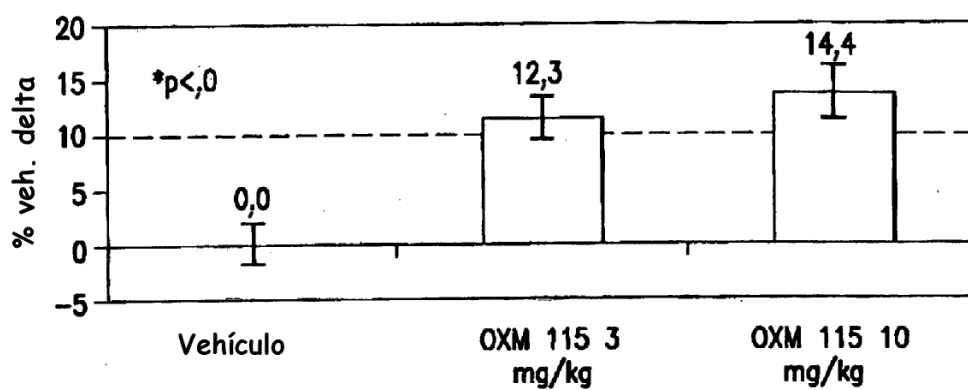


FIG.14B

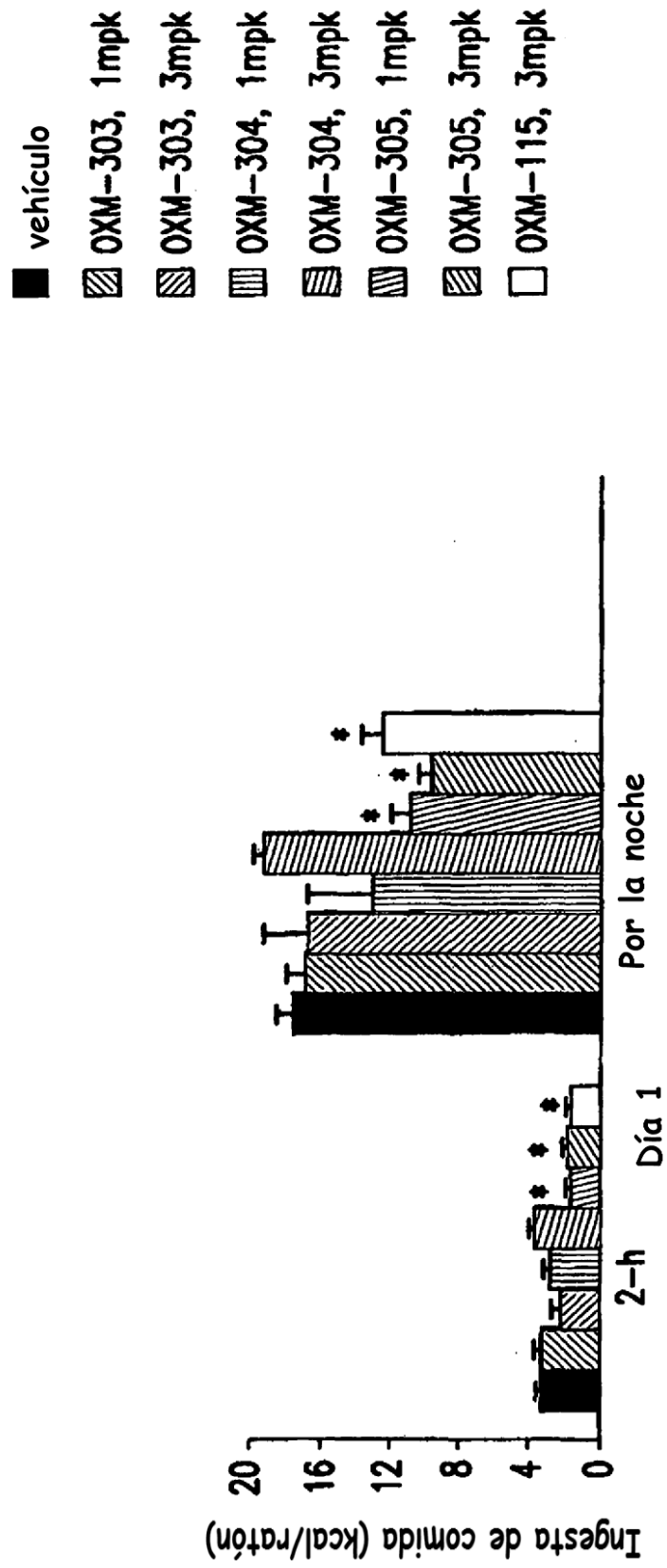


FIG.15

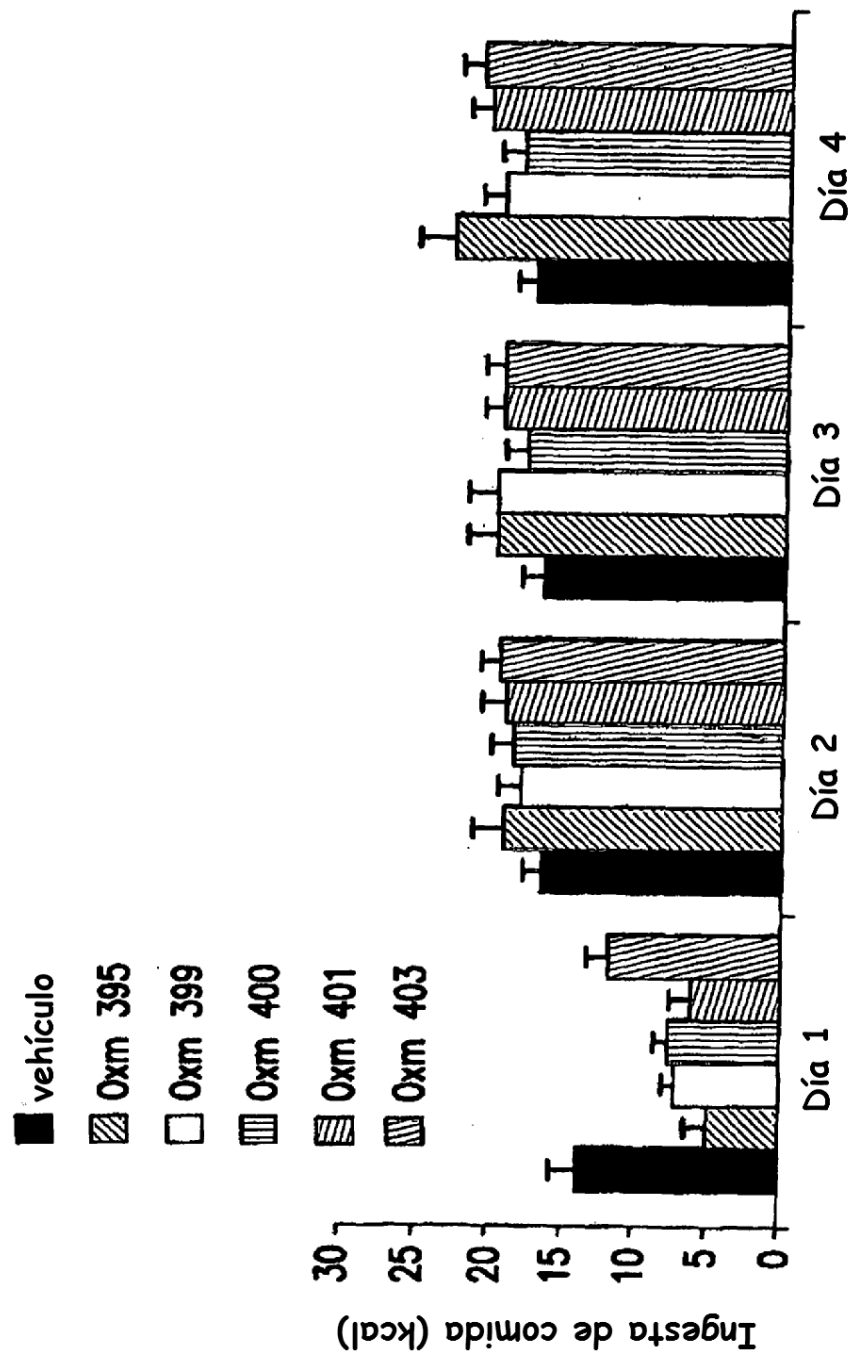


FIG.16