

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 835**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09805291 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2323678**

54 Título: **Análogos del polipéptido insulínico dependiente de glucosa**

30 Prioridad:

07.08.2008 US 188188 P
02.12.2008 US 200618 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2016

73 Titular/es:

IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

DONG, ZHENG XIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 574 835 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 del polipéptido insulínico dependiente de glucosa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al área de compuestos que son nuevos análogos del polipéptido insulínico dependiente de glucosa, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como agonistas o antagonistas del receptor GIP para el tratamiento de afecciones mediadas por el receptor de GIP, tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina y obesidad.

Técnica anterior

10 El polipéptido insulínico dependiente de glucosa ("GIP", también conocido como "polipéptido inhibidor gástrico"; SEQ ID NO: 1) es un péptido de 42 residuos secretado por células K enteroendocrinas del intestino delgado en el torrente sanguíneo, como respuesta a la ingestión oral de nutrientes. El GIP inhibe la secreción de ácido gástrico y se ha mostrado que es un potente estimulante de la secreción de insulina desde las células beta del páncreas después de la ingestión oral de glucosa (el "efecto incretina") (Creutzfeldt, W., et al., 1979, Diabetologia, 16:75-85).

15 La liberación de insulina inducida por la ingestión de glucosa y otros nutrientes se debe tanto a factores hormonales como neuronales (Creutzfeldt, W., et al., 1985, Diabetologia, 28:565-573). Se han propuesto numerosos péptidos reguladores gastrointestinales como incretinas, y entre estos candidatos, solo GIP y el péptido similar a glucagón de tipo 1 ("GLP-1") parece que cumplen los requisitos para ser considerados estimulantes fisiológicos de la liberación de insulina postprandial (Nauck, et al., 1989, J. Clin. Endocrinol. Metab., 69:654-662). Se ha mostrado que los efectos combinados de GIP y GLP-1 son suficientes para explicar el efecto incretina completo del eje enteroinsular (Fehmman, H. C., et al., 1989, FEBS Lett., 252:109-112).

20 Como es bien conocido por los expertos en la técnica, los usos conocidos y potenciales de GIP son variados y muy numerosos. Por lo tanto, la administración de los compuestos de esta invención con el fin de obtener un efecto agonista, puede tener los mismos efectos y usos que el propio GIP. Estos usos variados del GIP se pueden resumir del modo siguiente: tratamiento de una enfermedad seleccionada a partir del grupo que consiste en diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 (Visboll, T., 2004, Dan. Med. Bull., 51:364-70), resistencia a la insulina (documento WO 2005/082928), obesidad (Green, B. D., et al., 2004, Current Pharmaceutical Design, 10:3651-3662), trastorno metabólico (Gault, V. A., et al., 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun., 308:207-213), enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad neurodegenerativa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoglucemia y trastornos en los que se desea una reducción de la ingesta de alimentos y pérdida de peso. En los islotes pancreáticos, el GIP no solo mejora de forma aguda la secreción de insulina, sino que también estimula la producción de insulina a través de un incremento de la transcripción y la traducción de proinsulina (Wang, et al., 1996, Mol. Cell. Endocrinol., 116:81-87) y mejora el crecimiento y la supervivencia de las células beta pancreáticas (Trumper, et al., 2003, Diabetes, 52:741-750). Además de los efectos sobre el páncreas para mejorar la secreción de insulina, el GIP también tiene efectos sobre tejidos diana de la insulina, disminuyendo directamente la glucosa en plasma: mejorando la absorción de glucosa en el tejido adiposo (Eckel, et al., 1979, Diabetes, 28:1141-1142) y muscular (O'Harte, et al., 1998, J. Endocrinol., 156:237-243), e inhibiendo la producción de glucosa hepática (Elahi, D., et al., 1986, Can. J. Physiol. Pharmacol., 65:A18).

40 Además, un antagonista del receptor de GIP de acuerdo con la presente invención inhibe, bloquea o reduce la absorción de glucosa desde el intestino de un animal. De acuerdo con esta observación, composiciones terapéuticas que contienen antagonistas de GIP se pueden utilizar en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina para mejorar la tolerancia a la glucosa oral en mamíferos, tales como seres humanos, para prevenir, inhibir o reducir la obesidad mediante la inhibición, el bloqueo o la reducción de la absorción de glucosa desde el intestino del mamífero.

45 Sin embargo, el uso de GIP no modificado como agente terapéutico está limitado por la corta semivida *in vivo* de aproximadamente 2 minutos (Said y Mutt, 1970, Science, 169:1217-1218). En el suero, ambas incretinas, GIP y GLP-1, son degradadas por la dipeptidil peptidasa IV ("DPPIV"). La mejora de la estabilidad de GIP frente a la proteólisis no solo mantiene la actividad de GIP en su receptor sino que, más importante, impide la producción de fragmentos de GIP, en donde algunos de los cuales actúan como antagonistas del receptor de GIP (Gault, et al., 2002, J. Endocrinol., 175:525-533). Modificaciones descritas han incluido la protección del extremo N-terminal de GIP frente a la proteólisis con DPPIV, a través de la modificación de la tirosina N-terminal (O'Harte, et al., 2002, Diabetologia, 45:1281-1291), la mutación de la alanina en la posición 2 (Hinke, et al., 2002, Diabetes, 51:656-661), la mutación del ácido glutámico en la posición 3 (Gault, et al., 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun., 308:207-213), y la mutación de la alanina en la posición 13 (Gault, et al., 2003, Cell Biol. International, 27:41-46).

55 Los siguientes documentos de solicitudes de patente se han presentado en relación con los efectos de análogos de GIP sobre la función de diversos órganos diana y su uso potencial como agentes terapéuticos:

El documento de publicación PCT WO 00/58360 describe análogos de peptidilo de GIP que estimulan la liberación de insulina. En particular, esta solicitud describe análogos de peptidilo específicos que comprenden al menos 15

residuos de aminoácidos desde el extremo N-terminal de GIP(1-42), por ejemplo, un análogo de GIP que contiene exactamente una sustitución o modificación de aminoácidos en las posiciones 1, 2 y 3, tal como [Pro³]GIP(1-42).

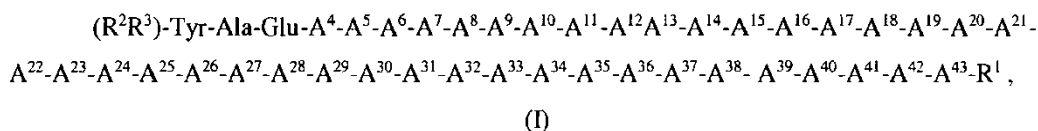
5 El documento de publicación PCT WO 98/24464 describe un antagonista de GIP que consiste esencialmente en un polipéptido de 24 aminoácidos que se corresponde a las posiciones 7-30 de la secuencia de GIP, un método de tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina y un método para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

10 El documento de publicación PCT WO 03/082898 describe fragmentos C-terminales truncados y análogos modificados en el extremo N-terminal de GIP, así como varios análogos de GIP con un enlace peptídico reducido o alteraciones de los aminoácidos cercanos al sitio de escisión específico de DPPIV. Esta solicitud también describe análogos con diferentes enlazadores entre los posibles sitios de unión al receptor de GIP. Se alega que los compuestos de esta solicitud son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por el receptor de GIP, tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina y obesidad.

15 Existe una necesidad de mejorar los análogos de GIP, que sean estables en la formulación y tengan una semivida plasmática larga *in vivo* como resultado de una disminución de la susceptibilidad a proteólisis y una disminución del aclaramiento, conservando al mismo tiempo una afinidad de unión a un receptor de GIP para provocar efectos agonistas o antagonistas, respectivos. Por otra parte, entre otros efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención tal y como se ilustra en el presente documento, un control estricto de los niveles de glucosa en plasma puede prevenir complicaciones diabéticas a largo plazo, proporcionando con ello una mejor calidad de vida a los pacientes.

20 Compendio de la invención

En el presente documento se describen variantes de péptidos de GIP con la siguiente fórmula (I):



en donde:

A⁴ es Gly, Acc, Aib o β-Ala;

25 A⁵ es Thr, Acc, Aib o Ser;

A⁶ es Phe, Acc, Aib, Aic, Cha, 1Nal, 2Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe o Trp;

A⁷ es Ile, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Leu, Nle, Phe, Tle o Val;

A⁸ es Ser, Aib o Thr;

A⁹ es Asp, Aib o Glu;

30 A¹⁰ es Tyr, Acc, Cha, 1Nal, 2Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Phe o (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe;

A¹¹ es Ser, Acc, Aib, Nle o Thr;

A¹² es Ile, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Leu, Nle, Phe, Tle o Val;

A¹³ es Ala, Acc, Aib, β-Ala, D-Ala, Gly o Ser;

A¹⁴ es Met, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, Leu, Nle, Phe, Tle o Val;

35 A¹⁵ es Asp, Aib o Glu;

A¹⁶ es Lys, Amp, Apc, Arg, hArg, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃);

40 A¹⁷ es Ile, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Leu, Nle, Phe, Tle o Val;

A¹⁸ es His, Amp, Arg, 2-Pal, 3-Pal o 4-Pal, Phe o Tyr;

A¹⁹ es Gln, Aib o Asn;

A²⁰ es Gln, Aib o Asn;

- A²¹ es Asp, Aib o Glu;
- A²² es Phe, Acc, Aib, Aic, Cha, 1Nal, 2Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe o Trp;
- A²³ es Val, Abu, Acc, Aib, Ala, Cha, Ile, Leu, Nle o Tle;
- A²⁴ es Asn, Aib o Gln;
- 5 A²⁵ es Trp, Acc, Aib, 1Nal, 2Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Phe o (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe;
- A²⁶ es Leu, Acc, Aib, Cha, Ile, Nle, Phe, (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe o Tle;
- A²⁷ es Leu, Acc, Aib, Cha, Ile, Nle, Phe, (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe o Tle;
- A²⁸ es Ala, Aib o Acc;
- A²⁹ es Gln, Aib, Asn o está delecionado;
- 10 A³⁰ es Lys, Amp, Apc, Arg, hArg, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 15 A³¹ es Gly, Acc, Aib, β-Ala, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), His, Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 20 A³² es Lys, Amp, Apc, Arg, hArg, Cys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 25 A³³ es Lys, Amp, Apc, Arg, hArg, Cys, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 30 A³⁴ es Asn, Aib, Gln, Ser, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 35 A³⁵ es Asp, Aib, Glu, HN-CH(CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 40 A³⁶ es Trp, Acc, Aib, 1Nal, 2Nal, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Phe, (X⁴,X⁵,X⁶,X⁷,X⁸)Phe, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 45 A³⁷ es Lys, Amp, Apc, Arg, hArg, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está delecionado;
- 50 A³⁸ es His, Amp, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Phe, Tyr, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃),

Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

5 A³⁹ es Asn, Aib, Gln, Ser, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

10 A⁴⁰ es Ile, Acc, Aib, Ser, Thr, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

15 A⁴¹ es Thr, Aib, Acc, Asn, Gln, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

20 A⁴² es Gln, Acc, Aib, Asn, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

25 A⁴³ es Acc, Ado, Aib, Ala, Asn, Asp, Cys, Gln, His, Phe, Thr, Trp, HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O), Cys(succinimida-N-alquilo), hCys(succinimida-N-alquilo), Pen(succinimida-N-alquilo), Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃), Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃) o está deletado;

R¹ es OH, NH₂, alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X²-CH₂-Z⁰, en donde X² es un resto hidrocarburo(C₀-C₃₀) y Z⁰ es H, OH, CO₂H o CONH₂;

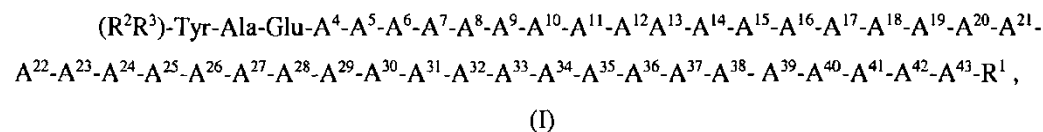
30 cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido; con la condición de que cuando R² es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀) sustituido o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido entonces R³ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido; siempre que además cuando R⁴ es acilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀) sustituido o arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido, entonces R⁵ es H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), alqueno(C₂-C₃₀), alquino(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, alqueno(C₂-C₃₀) sustituido, alquino(C₂-C₃₀) sustituido o arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido;

n es, independientemente para cada caso, un número entero de 1 a 5 inclusive;

s, t, x e y son cada uno, independientemente para cada caso, un número entero de 1 a 30 inclusive; y

X⁴, X⁵, X⁶, X⁷ y X⁸ son cada uno, independientemente para cada caso, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

45 De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



en donde:

A⁴ es Gly;

A⁵ es Thr;

- A⁶ es Phe;
- A⁷ es Ile o A6c;
- A⁸ es Ser;
- A⁹ es Asp;
- 5 A¹⁰ es Tyr;
- A¹¹ es A5c o A6c;
- A¹² es Ile;
- A¹³ es Ala o Aib;
- A¹⁴ es Met, A5c, A6c o Nle;
- 10 A¹⁵ es Asp;
- A¹⁶ es Lys;
- A¹⁷ es Ile;
- A¹⁸ es His;
- A¹⁹ es Gln;
- 15 A²⁰ es Gln;
- A²¹ es Asp;
- A²² es Phe;
- A²³ es Val;
- A²⁴ es Asn;
- 20 A²⁵ es Trp;
- A²⁶ es Leu;
- A²⁷ es Leu;
- A²⁸ es Ala;
- A²⁹ es Gln;
- 25 A³⁰ es Lys;
- A³¹ es Gly, His, Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃) o está delecionado;
- A³² es Lys, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃) u Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃) o está delecionado;
- 30 A³³ es Lys, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃) u Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃) o está delecionado;
- A³⁴ es Asn o está delecionado;
- A³⁵ es Asp, Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃) o está delecionado;
- A³⁶ es Trp o está delecionado;
- A³⁷ es Lys o está delecionado;
- 35 A³⁸ es His o está delecionado;
- A³⁹ es Asn o está delecionado;
- A⁴⁰ es Ile, A5c, A6c o está delecionado;

A⁴¹ es Thr, A5c, A6c o está delecionado;

A⁴² es Gln, Cys(Psu) o está delecionado;

A⁴³ es Ado, Ala, Asn, Asp, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His, Lys(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), Lys(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), Phe, Thr, Trp o está delecionado;

- 5 R¹ es OH, NH₂, alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X²-CH₂-Z⁰, en donde X² es un resto hidrocarburo(C₀-C₃₀) y Z⁰ es H, OH, CO₂H o CONH₂;

cada uno de R² y R³ es H;

siempre que al menos uno de A⁷, A¹¹, A¹³, A¹⁴, A³¹, A³⁵, A⁴⁰, A⁴¹ y A⁴² no sea el residuo de aminoácido de la posición correspondiente de GIP natural;

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un compuesto de la invención en donde:

A⁷ es Ile;

A¹³ es Ala o Aib;

A¹⁴ es Met, A5c, A6c o Nle;

- 15 A³¹ es Gly o está delecionado;

A³⁵ es Asp o está delecionado; y

A⁴² es Gln o está delecionado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento son:

- 20 Ejemplo 1: (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:4);

Ejemplo 2: (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:5);

Ejemplo 3: (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6);

Ejemplo 4: (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:7);

Ejemplo 5: (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:8);

- 25 Ejemplo 6: (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:9);

Ejemplo 7: (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:10);

Ejemplo 8: (A5c¹¹, Ala⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO: 11);

Ejemplo 9: (Aib¹³, Nle¹⁴, Phe⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO: 12);

Ejemplo 10: (A5c¹¹, Thr⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO: 13);

- 30 Ejemplo 11: (A6c^{11,14,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:14);

Ejemplo 12: (Aib¹³, Trp⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:15);

Ejemplo 13: (A5c¹¹, Ado⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:16);

Ejemplo 14: (A6c^{11,14,40})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:17);

Ejemplo 15: [A6c⁷, Cys(Psu)⁴²]hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:18);

- 35 Ejemplo 16: (A6c^{7,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:19);

Ejemplo 17: (A6c^{7,41}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:20);

Ejemplo 18: [A6c⁷, Orn³⁵(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃)]hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:21);

Ejemplo 19: [A6c⁷, Orn³¹(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃)]hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:22);

- Ejemplo 20: (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:23);
- Ejemplo 21: (A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:24);
- Ejemplo 22: [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:25);
- Ejemplo 23: [A5c¹¹, Orn³³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:26);
- 5 Ejemplo 24: [A5c¹¹, Orn⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:27);
- Ejemplo 25: [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:28);
- Ejemplo 26: [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:29);
- Ejemplo 27: [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:30);
- Ejemplo 28: (A5c¹¹)hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:31);
- 10 Ejemplo 29: (A5c¹¹, His³¹)hGIP(1-31)-NH₂ (SEQ ID NO:32);
- Ejemplo 30: (A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:33);
- Ejemplo 31: (A5c^{11,41}, Cys³²)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:34);
- Ejemplo 32: (A5c^{11,41}, Cys³³)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:35);
- Ejemplo 33: (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:36);
- 15 Ejemplo 34: [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:37);
- Ejemplo 35: [A5c¹¹, Orn³³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:38);
- Ejemplo 36: [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:39);
- Ejemplo 37: [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:40);
- Ejemplo 38: [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:41);
- 20 Ejemplo 39: [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:42);
- Ejemplo 40: [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:43);
- Ejemplo 41: [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:44); y
- Ejemplo 42: [A5c¹¹, Orn³³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:45).

25 Según otro aspecto descrito en el presente documento, un compuesto tal y como se ha resumido anteriormente en este documento y/o reivindicado en las reivindicaciones adjuntas, puede comprender además un resto PEG unido covalentemente, en donde dicho resto PEG está enlazado al compuesto a través de un enlazador Cys(maleimida), hCys(maleimida) o Pen(maleimida), para formar Cys(succinimida-N-PEG), hCys(succinimida-N-PEG), o Pen(succinimida-N-PEG), en donde "succinimida-N-PEG" es lineal o ramificada tal como se define a continuación.

30 Un resto PEG de este tipo tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 80.000, y preferiblemente un resto PEG de este tipo se selecciona a partir del grupo que consiste en PEG 5K, PEG 10K, PEG 20K, PEG 30K, PEG 40K, PEG 50K y PEG 60K, para formar Cys(succinimida-N-PEG 5K), Cys(succinimida-N-PEG 10K), Cys(succinimida-N-PEG 20K), Cys(succinimida-N-PEG 30K), Cys(succinimida-N-PEG 40K), Cys(succinimida-N-PEG 50K), Cys(succinimida-N-PEG 60K), hCys(succinimida-N-PEG 5K), hCys(succinimida-N-PEG 10K), hCys(succinimida-N-PEG 20K), hCys(succinimida-N-PEG 30K), hCys(succinimida-N-PEG 40K), hCys(succinimida-N-PEG 50K), hCys(succinimida-N-PEG 60K), Pen(succinimida-N-PEG 5K), Pen(succinimida-N-PEG 10K), Pen(succinimida-N-PEG 20K), Pen(succinimida-N-PEG 30K), Pen(succinimida-N-PEG 40K), Pen(succinimida-N-PEG 50K) o Pen(succinimida-N-PEG 60K).

40 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención que comprende además un resto PEG unido covalentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho resto PEG se selecciona a partir del grupo que consiste en PEG 5K, PEG 10K, PEG 20K, PEG 30K, PEG 40K, PEG 50K y PEG 60K, para formar Cys(succinimida-N-PEG 5K), Cys(succinimida-N-PEG 10K), Cys(succinimida-N-PEG 20K), Cys(succinimida-N-PEG 30K), Cys(succinimida-N-PEG 40K), Cys(succinimida-N-PEG 50K) o Cys(succinimida-N-PEG 60K), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 La PEGilación se produce en una cualquiera de las posiciones de residuos de aminoácidos 16, 30 y 31-43, y preferiblemente en una cualquiera de las posiciones de los residuos de aminoácidos 32, 33 y 43, en donde

Cys(succinimida-N-PEG), hCys(succinimida-N-PEG) o Pen(succinimida-N-PEG) se sitúa en una cualquiera de tales posiciones de residuos de aminoácidos.

Además, la fórmula anterior (I) se puede expandir para proporcionar sitios de PEGilación en las posiciones A⁴⁴-A⁴⁷. El extremo C-terminal de tales compuestos PEGilados puede estar amidado, p. ej., (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:68) o puede permanecer como ácido libre, p. ej., (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:4).

Los compuestos preferidos de tales compuestos PEGilados son:

Ejemplo 43: [A5c^{11,41}, Cys³²(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:46);

Ejemplo 44: [A5c^{11,41}, Cys³³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:47);

Ejemplo 45: [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:48);

10 Ejemplo 46: [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 30K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:49);

Ejemplo 47: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO: 50);

Ejemplo 48: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:51);

Ejemplo 49: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:52);

Ejemplo 50: [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:53);

15 Ejemplo 51: [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:54);

Ejemplo 52: [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:55);

Ejemplo 53: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:56);

20 Ejemplo 54: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:57);

Ejemplo 55: [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:58);

Ejemplo 56: [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:59);

25 Ejemplo 57: [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:60);

Ejemplo 58: [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:61);

Ejemplo 59: [A5c^{11,14}, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:62);

30 Ejemplo 60: [A5c^{11,14}, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:63);

Ejemplo 61: [A5c^{11,14}, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:64);

Ejemplo 62: [A5c^{11,14}, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:65);

35 Ejemplo 63: [A5c^{11,14}, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:66); y

Ejemplo 64: [A5c^{11,14}, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:67).

Compuestos particulares de acuerdo con la fórmula I descritos en este documento son

Ejemplo 3: (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6);

40 Ejemplo 33: (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:36);

Ejemplo 46: [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 30K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:49);

Ejemplo 40: [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:43);

- Ejemplo 1: (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:4);
- Ejemplo 4: (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:7);
- Ejemplo 6: (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:9);
- Ejemplo 29: (A5c¹¹, His³¹)hGIP(1-31)-NH₂ (SEQ ID NO:32);
- 5 Ejemplo 20: (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:23);
- Ejemplo 5: (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:8);
- Ejemplo 2: (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:5);
- Ejemplo 43: [A5c^{11,41}, Cys³²(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:46);
- Ejemplo 45: [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:48);
- 10 Ejemplo 21: (A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:24);
- Ejemplo 44: [A5c^{11,41}, Cys³³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:47);
- Ejemplo 30: (A5c^{11, 14})hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:33);
- Ejemplo 28: (A5c¹¹)hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:31);
- Ejemplo 36: [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:39);
- 15 Ejemplo 31: (A5c^{11,41}, Cys³²)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:34);
- Ejemplo 32: (A5c^{11, 41}, Cys³³)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:35);
- Ejemplo 12: (Aib¹³, Trp⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:15);
- Ejemplo 9: (Aib¹³, Nle¹⁴, Phe⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:12);
- Ejemplo 8: (A5c¹¹, Ala⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO: 11); y
- 20 Ejemplo 7: (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO: 10); o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otros compuestos particulares de acuerdo con la fórmula I son:
- Ejemplo 3: (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6);
- Ejemplo 33: (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:36);
- Ejemplo 46: [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 30K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:49); y
- 25 Ejemplo 40: [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:43); o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Un compuesto particular de acuerdo con la fórmula I es:
- Ejemplo 3: (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6); o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Breve descripción de la Figura

- 30 La FIG. 1 muestra los efectos *in vivo* de los compuestos de los Ejemplos 1-7 y el GIP natural sobre la liberación de insulina en ratas Sprague Dawley.

Descripción detallada de la invención

La solicitud emplea las siguientes abreviaturas aceptadas generalmente:

- Abu: ácido α-aminobutírico
- 35 Acc: ácido 1-amino-1-cicloalquil(C₃-C₉)carboxílico
- A3c: ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico
- A4c: ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico

	A5c:	ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico
	A6c:	ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico
	Act:	4-amino-4-carboxitetrahidropirano
	Ado:	ácido 12-aminododecanoico
5	Aib:	ácido α -aminoisobutírico
	Aic:	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico
	Ala o A:	alanina
	β -Ala:	beta-alanina
	Amp:	4-amino-fenilalanina;
10	Apc:	4-amino-4-carboxipiperidina:
	Arg o R:	arginina
	hArg:	homoarginina
	Asn o N:	asparagina
	Asp o D:	ácido aspártico
15	Aun:	ácido 11-aminoundecanoico
	Ava:	ácido 5-aminovalérico
	Cha:	β -ciclohexilalanina
	Cys o C:	cisteína
	Dhp:	3,4-dehidroprolina
20	Dmt:	ácido 5,5-dimetiltiazolidin-4-carboxílico
	Gaba:	ácido γ -aminobutírico
	Gln o Q:	glutamina
	Glu o E:	ácido glutámico
	Gly o G:	glicina
25	His o H:	histidina
	4Hppa:	ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico
	3Hyp:	3-hidroxiprolina
	4Hyp:	4-hidroxiprolina
	hPro:	homoprolina
30	Ile o I:	isoleucina
	4Ktp:	4-cetoprolina
	Leu o L:	leucina
	Lys o K:	lisina
	Met o M:	metionina
35	Nle:	norleucina
	NMe-Tyr:	N-metil-tirosina
	1Nal o 1-Nal:	β -(1-naftil)alanina

	2Nal o 2-Nal:	β -(2-naftil)alanina
	Nle:	norleucina
	Nva:	norvalina
	Orn:	ornitina
5	2Pal o 2-Pal:	β -(2-piridinil)alanina
	3Pal o 3-Pal:	β -(3-piridinil)alanina
	4Pal o 4-Pal:	β -(4-piridinil)alanina
	Pen:	penicilamina
	Phe o F:	fenilalanina
10	(3,4,5F)Phe:	3,4,5-trifluorofenilalanina
	(2,3,4,5,6)Phe:	2,3,4,5,6-pentafluorofenilalanina
	Pro o P:	prolina
	Psu:	N-propilsuccinimida
	Ser o S:	serina
15	Taz:	β -(4-tiazolil)alanina
	3Thi:	β -(3-tienil)alanina
	Thr o T:	treonina
	Thz:	tioprolina
	Tic:	ácido tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
20	Tle:	<i>terc</i> -leucina
	Trp o W:	triptófano
	Tyr o Y:	tirosina
	Val o V:	valina

Algunas otras abreviaturas utilizadas en el presente documento se definen del modo siguiente:

25	Act:	acetonitrilo
	Boc:	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	BSA:	seroalbúmina bovina
	DCM:	diclorometano
	DIPEA:	diisopropiletil amina
30	DMF:	dimetilformamida
	DTT:	ditiotreitól
	ESI:	ionización por electronebulización
	Fmoc:	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
	HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
35	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución
	IBMX:	isobutilmetilxantina

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

Mtt: metiltritilo

NMP: N-metilpirrolidona

5 PEG 5K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 5.000

PEG 10K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 10.000

10 PEG 20K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 20.000

15 PEG 30K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 30.000

PEG 40K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 40.000

20 PEG 50K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 50.000

PEG 60K: polietilenglicol, que puede incluir otros grupos o restos funcionales tales como un enlazador, y que es o bien lineal o ramificado, tal como se define a continuación, con un peso molecular total promedio de aproximadamente 60.000

25 tBu: *terc*-butilo

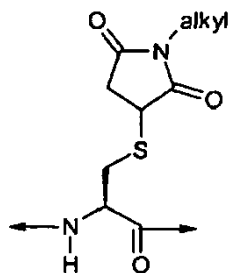
TIS: triisopropilsilano

Trt: tritilo

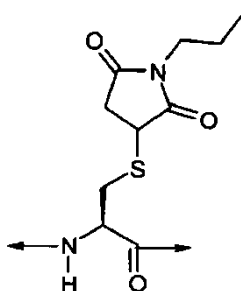
TFA: ácido trifluoro acético

Z: benciloxicarbonilo

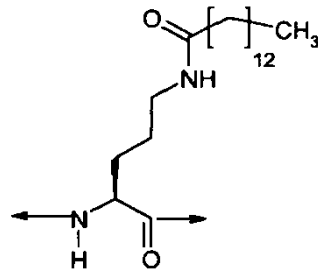
30 "Cys(succinimida-N-alkilo)" tiene la estructura:



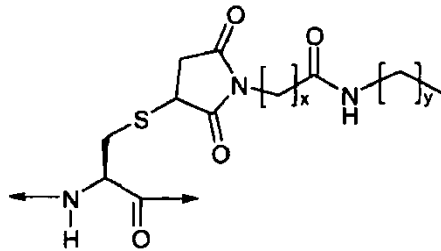
"Cys(Psu)" tiene la estructura:



"Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃)" tiene la estructura:

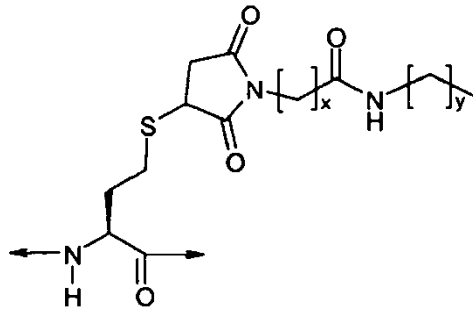


"Cys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃)" tiene la estructura:



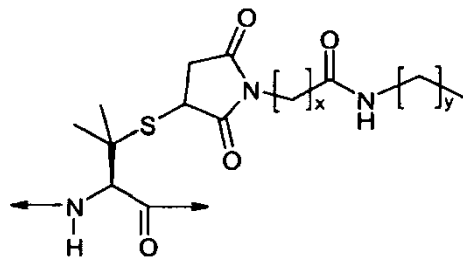
5 en donde, x = 1-30, e y = 1-30.

"hCys(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃)" tiene la estructura:



en donde, x = 1-30, e y = 1-30.

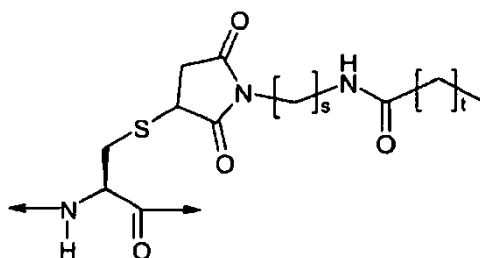
"Pen(succinimida-N-(CH₂)_x-C(O)-NH-(CH₂)_y-CH₃)" tiene la estructura:



10

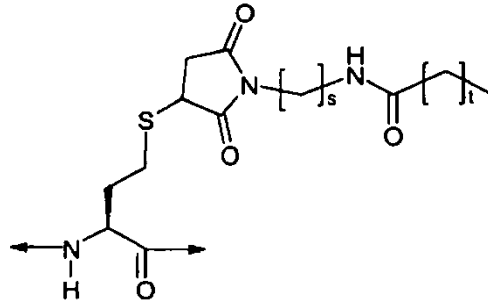
en donde, x = 1-30, e y = 1-30.

"Cys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃)" tiene la estructura:



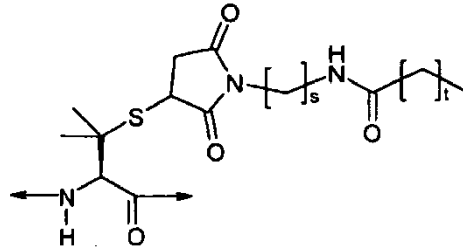
en donde, $s = 1-30$, y $t = 1-30$.

"hCys(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃)" tiene la estructura:



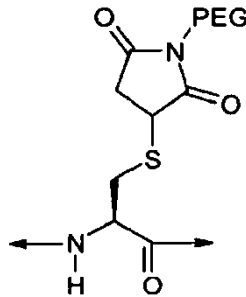
en donde, $s = 1-30$, y $t = 1-30$.

5 "Pen(succinimida-N-(CH₂)_s-NH-C(O)-(CH₂)_t-CH₃)" tiene la estructura:

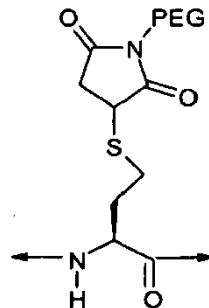


en donde, $s = 1-30$, y $t = 1-30$.

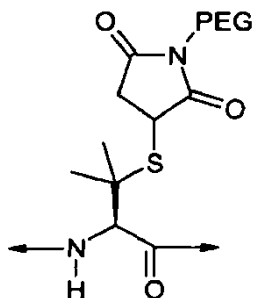
"Cys(succinimida-N-PEG)" tiene la estructura:



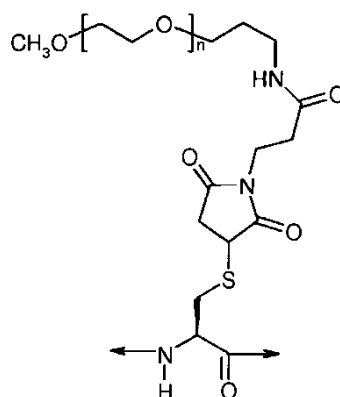
10 "hCys(succinimida-N-PEG)" tiene la estructura:



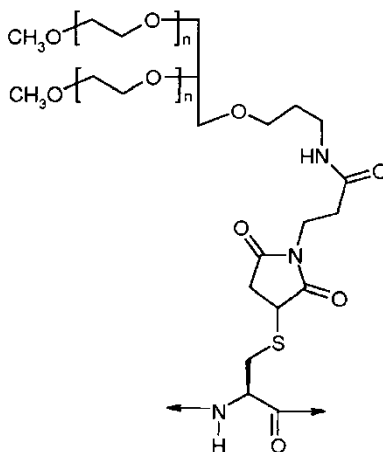
"Pen(succinimida-N-PEG)" tiene la estructura:



"Cys(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG)" tiene la estructura:



5 "Cys(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG)-CH₂-PEG)" tiene la estructura:



10 Con la excepción del aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (p. ej., Ala) de aminoácidos en esta descripción representan la estructura de -NH-CI(R')-CO-, en donde R y R' son cada uno independientemente, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., R = CH₃ y R' = H para Ala) o R y R' se pueden unir para formar un sistema de anillo. Para el aminoácido N-terminal, la abreviatura representa la estructura de (R²R³)N-CI(R')-CO-, en donde R² y R³ son como se han definido en la fórmula (I) anterior.

La expresión "resto hidrocarburo(C₁-C₃₀)" incluye alquilo, alqueno y alquino, y en el caso de alqueno y alquino son C₂-C₃₀.

15 Un péptido de este documento también se indica en la presente memoria con otro formato, p. ej., (A5c²)hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:3), con los aminoácidos sustituidos procedentes de la secuencia natural situados entre corchetes (p. ej., A5c² para Ala² en hGIP). Los números entre paréntesis se refieren al número de aminoácidos presentes en el péptido (p. ej., hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:1) son los aminoácidos 1 a 42 de la secuencia peptídica de hGIP). La designación "NH₂" en hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:2) indica que el extremo C-terminal del péptido está amidado; hGIP(1-42) (SEQ ID NO:1) o hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:1) significa que el extremo C-terminal es el ácido libre.

20

GIP humano ("hGIP") tiene la secuencia de aminoácidos:

Tyr-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Met-Asp-Lys-Ile-His-Gln-Gln-Asp-Phe-Val-
 1 5 10 15 20
 Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln. (SEQ IDNO:1)
 25 30 35 40

"Acilo" se refiere a R'-C(O)-, en donde R' es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido.

- 5 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo que contiene uno o varios átomos de carbono, en donde múltiples átomos de carbono, si están presentes, se unen mediante enlaces sencillos. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o varias ramificaciones o grupos cíclicos.

10 "Alquilo sustituido" se refiere a un alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se sustituyen con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes casos, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₂₀-COOH da como resultado la producción de un ácido de alquilo. Ejemplos de ácidos de alquilo que contienen o están constituidos por -(CH₂)₀₋₂₀-COOH, incluyen ácido 2-norbornano acético, ácido *terc*-butírico y ácido 3-ciclopentil propiónico.

15 "Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o varios de los átomos de carbono en el grupo hidrocarburo se sustituyen con uno o varios de los siguientes grupos: amino, amido, -O-, -S- o carbonilo. En diferentes casos, están presentes 1 o 2 heteroátomos.

20 "Heteroalquilo sustituido" se refiere a un heteroalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno en el grupo hidrocarburo se sustituyen con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes casos, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

"Alquenoilo" se refiere a un grupo hidrocarburo compuesto por dos o más carbonos, en donde están presentes uno o varios dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquenoilo puede ser de cadena lineal o contener una o varias ramificaciones o grupos cíclicos.

25 "Alquenoilo sustituido" se refiere a un alquenoilo en el que uno o varios hidrógenos se reemplazan con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes casos, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

30 "Arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta tres sistemas de anillos conjugados o fusionados. Arilo incluye arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y grupos biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o varios entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes de arilo se seleccionan a partir del grupo que consiste en alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, halógeno, -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, alquilo-C₁₋₂₀ sustituido con halógenos, -CF₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₂₀-COOH. En diferentes casos el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

35 "Alquilarilo" se refiere a un "alquilo" unido a un "arilo".

Síntesis

40 Los péptidos de este documento se pueden preparar mediante síntesis de péptidos en fase sólida convencional. Véase, p. ej., Stewart, J. M., et al., 1984, Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Co., 2ª ed. Si R¹ es NH-X²-CH₂-CONH₂, es decir, Z⁰ = CONH₂, la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN-X²-CH₂-CONH₂ que se acopla a una resina Rink amida MBHA. Si R¹ es NH-X²-CH₂-COOH, es decir, Z⁰ = COOH, la síntesis del péptido comienza con Fmoc-HN-X²-CH₂-COOH que se acopla a una resina Wang. Para esta etapa en particular, se emplean 2 equivalentes molares de Fmoc-HN-X²-COOH, HBTU y HOBt y 10 equivalentes molares de DIPEA. El tiempo de acoplamiento es de aproximadamente 8 horas.

45 En la síntesis de un análogo de GIP en el presente documento, que contiene A5c, A6c y/o Aib, el tiempo de acoplamiento es de 2 horas para estos residuos y el residuo que les sigue inmediatamente después.

50 Los sustituyentes R² y R³ de la fórmula genérica anterior se pueden fijar a la amina libre del aminoácido N-terminal A¹ por métodos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, grupos alquilo, p. ej., alquilo(C₁-C₃₀), se pueden fijar usando una alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, p. ej., hidroxialquilo(C₁-C₃₀), también se pueden fijar usando una alquilación reductora, en donde el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster *terc*-butílico. Los grupos acilo, p. ej., -C(O)X³, se pueden fijar mediante acoplamiento del ácido libre, p. ej., -X³COOH, a la amina libre

del aminoácido N-terminal, mezclando la resina completada con 3 equivalentes molares de tanto el ácido libre como diisopropilcarbodiimida, en cloruro de metileno durante aproximadamente una hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, por ejemplo, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilacético, entonces el acoplamiento debe realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBT.

- 5 Los siguientes ejemplos describen métodos sintéticos para la preparación de un péptido en el presente documento, cuyos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Otros métodos son también conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no están destinados a limitar de ningún modo el alcance de la presente invención.

Ejemplo 15: [A6c⁷, Cys(Psu)⁴²1hGIP(142)-OH

- 10 La síntesis de péptidos en fase sólida se utilizó para ensamblar el péptido usando métodos de química Fmoc facilitada por microondas en un sintetizador de péptidos Liberty (CEM; Matthews, NC, EE.UU.) a escala 0,1 mmol. Una resina Wang-Fmoc-Cys(Trt) cargada previamente (0,59 mmol/g; Novabiochem, San Diego, CA, EE.UU.) se utilizó para generar el péptido ácido C-terminal. La resina (0,17 g) se colocó en un tubo cónico de 50 ml junto con 15 ml de dimetilformamida (DMF) y se cargó en una posición de la resina en el sintetizador. Después, la resina se transfirió cuantitativamente al recipiente de reacción a través del proceso automatizado. Se utilizó el protocolo estándar de síntesis de Liberty para la síntesis a escala 0,1 mmol. Este protocolo consiste en la desprotección del resto Fmoc N-terminal a través de un tratamiento inicial con 7 ml de piperidina al 20%, que contiene N-hidroxibenzotriazol 0,1 M (HOBT), en DMF. El primer paso fue la desprotección durante 30 segundos con el microondas encendido (45 vatios, temperatura máxima de 75°C) y burbujeo de nitrógeno (3 segundos encendido / 7 segundos apagado). El recipiente de reacción se drenó después y se realizó un segundo tratamiento con piperidina, idéntico al primer tratamiento, excepto que tenía una duración de 3 minutos. Después, la resina se drenó y se lavó a fondo con DMF varias veces. El aminoácido protegido, Fmoc-Thr(tBu)-OH, se preparó como una solución madre 0,2 M en DMF, se añadió después (2,5 ml, 5 eq.), seguido de 1,0 ml de HBTU [hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] 0,45 M (4,5 eq.) en DMF. Esto fue seguido por la adición de 0,5 ml de DIPEA (diisopropiletilamina) 2 M (10 eq.) en NMP (N-metilpirrolidinona). La etapa de acoplamiento se realizó durante 5 minutos usando una potencia de microondas de 20 vatios, una temperatura máxima de 75°C y la misma tasa de burbujeo de nitrógeno.

- Después de la etapa de acoplamiento inicial, el recipiente de reacción se drenó como desecho y se repitió la etapa de acoplamiento. A continuación, se inició el ciclo 2 de forma similar al ciclo 1. Todos los aminoácidos se introdujeron de manera similar y se empleó una estrategia de doble acoplamiento a lo largo de toda la secuencia. Los ciclos 1-3, 19-20, 25-26 y 30-39 contenían un procedimiento de bloqueo, inmediatamente después de la etapa de acoplamiento. El bloqueo se realizó mediante la adición de 7 ml de anhídrido acético 0,5 M, que contenía HOBT 0,015 M en NMP, junto con 2 ml de la solución DIPEA 2 M, utilizando un protocolo de microondas de etapas múltiples: 50 vatios de potencia durante 30 segundos (65°C de temperatura máx.), seguido de 30 segundos de microondas apagado, seguido de una segunda ronda de 30 segundos de microondas encendido (50 vatios), y luego de nuevo 30 segundos de microondas apagado. Después, la resina se drenó y se lavó a fondo con DMF. Se utilizaron los siguientes aminoácidos (Advanced Chemtech, Louisville, KY, EE.UU.): Ciclo 1: Fmoc-Thr(OtBu)-OH; Ciclo 2: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 3: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 4: Fmoc-His(Trt)-OH; Ciclo 5: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 6: Fmoc-Trp(Boc)-OH; Ciclo 7: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 8: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 9: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 10: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 11: Fmoc-Gly-OH; Ciclo 12: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 13: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 14: Fmoc-Ala-OH; Ciclo 15: Fmoc-Leu-OH; Ciclo 16: Fmoc-Leu-OH; Ciclo 17: Fmoc-Trp(Boc)-OH; Ciclo 18: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 19: Fmoc-Val-OH; Ciclo 20: Fmoc-Phe-OH; Ciclo 21: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 22: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 23: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 24: Fmoc-His(Trt)-OH; Ciclo 25: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 26: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 27: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 28: Fmoc-Met-OH; Ciclo 29: Fmoc-Ala-OH; Ciclo 30: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 31: Fmoc-Tyr(tBu)-Ser(ψMe,Me,Pro)-OH; Ciclo 32: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 33: Fmoc-Ser(tBu)-OH; Ciclo 34: Fmoc-A6c-OH; Ciclo 35: Fmoc-Phe-OH; Ciclo 36: Fmoc-Gly-Thr(ψMe,Me,Pro)-OH; Ciclo 37: Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Ciclo 38: Fmoc-Ala-OH; y Ciclo 39: Fmoc-Tyr(tBu)-OH. El protocolo de acoplamiento para Fmoc-His(Trt)-OH era una versión ligeramente modificada del protocolo convencional. El microondas estaba apagado durante los primeros 2 minutos, seguido de 4 minutos con microondas encendido (20 vatios; temperatura máxima de 50°C). Una vez que se completó la estructura principal peptídica, se utilizó un tratamiento convencional con piperidina para eliminar el grupo Fmoc N-terminal. Después, la resina se lavó a fondo con DMF y después se transfirió de nuevo al tubo cónico de 50 ml utilizando DMF como disolvente de transferencia.

- La resina se desprotegió y se escindió de la resina a través de un tratamiento con 5 ml del siguiente reactivo: 5% de TIS, 2% de agua, 5% (p/v) de diotretitol (DTT), 88% de TFA y se mezcló durante 3,5 horas. El material filtrado se recogió en 45 ml de éter etílico anhidro frío. El precipitado sedimentó centrifugando durante 10 minutos a 3500 rpm en una centrifuga refrigerada. El éter se decantó, y el péptido se resuspendió en éter de nuevo aporte. El tratamiento con éter se llevó a cabo un total de 2 veces. Después del último lavado con éter, el péptido se dejó secar al aire para eliminar el éter residual. El sedimento de péptido se resuspendió en 8 ml de acetonitrilo (Acn), seguido de 8 ml de agua desionizada y se permitió que se disolviera completamente. A continuación, la solución de péptido se analizó por espectrometría de masas. Con el análisis de masas que empleaba ionización por electronebulización se identificó un producto principal que contenía una masa de 4970,7 Dalton; correspondiente al producto lineal. El producto crudo (aproximadamente 500 mg) se analizó mediante HPLC, empleando una columna de 250 x 4,6 mm

C18 (Phenomenex; Torrance, CA, EE.UU.) empleando un gradiente de 2-80% de acetonitrilo (0,1% de TFA) durante 30 minutos. El péptido crudo se derivatizó a continuación con N-propilmaleimida (Pma) para generar el derivado de propilsuccinimida (Psu) en la cadena lateral de cisteína. El péptido lineal crudo se completó con agua, se ajustó a pH 6,5 con carbonato de amonio, a 5 mg/ml. Cinco equivalentes de Pma se añadieron con agitación constante durante 30 segundos. El exceso de Pma se inactivó con 5 eq. de ditiotreitil (DTT). A continuación, la solución de péptido derivatizado se analizó por espectrometría de masas. El análisis de masas identificó un producto principal que contenía una masa de 5109,7 Dalton; correspondiente al producto derivatizado Psu deseado. A continuación, el producto se purificó mediante HPLC preparativa usando un gradiente similar al anterior. El producto purificado se analizó por HPLC para determinar la pureza (96,60%) y espectrometría de masas (5108,9 Dalton) y posteriormente se liofilizó. Después de la liofilización, se obtuvieron 10,3 mg de producto purificado que representaba un rendimiento del 2%.

Ejemplo 18: [A6c⁷, Orn³⁵(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃)hGIP(1-42)-OH

La síntesis de péptidos en fase sólida se utilizó para ensamblar el péptido usando métodos de química Fmoc facilitada por microondas en un sintetizador de péptidos Liberty (CEM; Matthews, NC, EE.UU.) a escala 0,1 mmol. Una resina Fmoc-Gln(Trt)-Wang cargada previamente (0,59 mmol/g; Novabiochem, San Diego, CA, EE.UU.) se utilizó para generar el péptido con ácido C-terminal. La resina (0,17 g) se colocó en un tubo cónico de 50 ml junto con 15 ml de dimetilformamida (DMF) y se cargó en una posición de la resina en el sintetizador. Después, la resina se transfirió cuantitativamente al recipiente de reacción a través del proceso automatizado. Se utilizó el protocolo estándar de síntesis de Liberty para la síntesis a escala 0,1 mmol. Este protocolo consiste en la desprotección del resto Fmoc N-terminal a través de un tratamiento inicial con 7 ml de piperidina al 20%, que contiene N-hidroxibenzotriazol 0,1 M (HOBT), en DMF. El primer paso fue la desprotección durante 30 segundos con el microondas encendido (45 vatios, temperatura máxima de 75°C) y burbujeo de nitrógeno (3 segundos encendido / 7 segundos apagado). El recipiente de reacción se drenó después y se realizó un segundo tratamiento con piperidina, idéntico al primer tratamiento, excepto que tenía una duración de 3 minutos. Después, la resina se drenó y se lavó a fondo con DMF varias veces. El aminoácido protegido, Fmoc-Thr(tBu)-OH, se preparó como una solución madre 0,2 M en DMF, que se añadió después (2,5 ml, 5 eq.), seguida de 1,0 ml de HBTU [hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] 0,45 M (4,5 eq.) en DMF. Esto fue seguido por la adición de 0,5 ml de DIPEA (diisopropiletilamina) 2 M (10 eq.) en NMP (N-metilpirrolidinona). La etapa de acoplamiento se realizó durante 5 minutos usando una potencia de microondas de 20 vatios, una temperatura máxima de 75°C y la misma tasa de burbujeo de nitrógeno.

Después de la etapa de acoplamiento inicial, el recipiente de reacción se drenó como desecho y se repitió la etapa de acoplamiento. A continuación, se inició el ciclo 2 de forma similar al ciclo 1. Todos los aminoácidos se introdujeron de manera similar y se empleó una estrategia de doble acoplamiento a lo largo de toda la secuencia. Los ciclos 1-3, 19-20, 25-26 y 30-39 contenían un procedimiento de bloqueo, inmediatamente después de la etapa de acoplamiento. El bloqueo se realizó mediante la adición de 7 ml de anhídrido acético 0,5 M, que contenía HOBT 0,015 M en NMP, junto con 2 ml de la solución DIPEA 2 M, utilizando un protocolo de microondas de etapas múltiples: 50 vatios de potencia durante 30 segundos (65°C de temperatura máx.), seguido de 30 segundos de microondas apagado, seguido de una segunda ronda de 30 segundos de microondas encendido (50 vatios), y luego de nuevo 30 segundos de microondas apagado. Después, la resina se drenó y se lavó a fondo con DMF. Se utilizaron los siguientes aminoácidos (Advanced Chemtech, Louisville, KY, EE.UU.): Ciclo 1: Fmoc-Thr(tBu)-OH; Ciclo 2: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 3: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 4: Fmoc-His(Trt)-OH; Ciclo 5: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 6: Fmoc-Trp(Boc)-OH; Ciclo 7: Fmoc-Orn(Mtt)-OH; Ciclo 8: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 9: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 10: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 11: Fmoc-Gly-OH; Ciclo 12: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 13: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 14: Fmoc-Ala-OH; Ciclo 15: Fmoc-Leu-OH; Ciclo 16: Fmoc-Leu-OH; Ciclo 17: Fmoc-Trp(Boc)-OH; Ciclo 18: Fmoc-Asn(Trt)-OH; Ciclo 19: Fmoc-Val-OH; Ciclo 20: Fmoc-Phe-OH; Ciclo 21: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 22: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 23: Fmoc-Gln(Trt)-OH; Ciclo 24: Fmoc-His(Trt)-OH; Ciclo 25: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 26: Fmoc-Lys(Boc)-OH; Ciclo 27: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 28: Fmoc-Met-OH; Ciclo 29: Fmoc-Ala-OH; Ciclo 30: Fmoc-Ile-OH; Ciclo 31: Fmoc-Tyr(tBu)-Ser(psiMe,Me,Pro)-OH; Ciclo 32: Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Ciclo 33: Fmoc-Ser(tBu)-OH; Ciclo 34: Fmoc-A6c-OH; Ciclo 35: Fmoc-Phe-OH; Ciclo 36: Fmoc-Gly-Thr(psiMe,Me,Pro)-OH; Ciclo 37: Fmoc-Glu(OtBu)-OH; Ciclo 38: Fmoc-Ala-OH; y Ciclo 39: Boc-Tyr(tBu)-OH. El protocolo de acoplamiento para Fmoc-His(Trt)-OH era una versión ligeramente modificada del protocolo convencional. El microondas estaba apagado durante los primeros 2 minutos, seguido de 4 minutos con microondas encendido (20 vatios; temperatura máxima de 50°C). Una vez que la estructura principal peptídica se había completado, la resina se trató con 12 ml de ácido trifluoroacético al 1% (TFA) / 5% de triisopropilsilano (TIS) en diclorometano (DCM) durante 5 minutos y una tasa de burbujeo con N₂, de 5 segundos encendido y 10 segundos apagado. Después, la resina se drenó y se trató de nuevo con el TFA al 1% / 5% de TIS en solución DCM durante 5 minutos. Esto se realizó un total de 7 veces para eliminar eficazmente el resto Mtt de la cadena lateral de ornitina. La resina se lavó a fondo con DCM varias veces, y después se trató con el tratamiento convencional de piperidina con el fin de neutralizar la sal TFA residual sobre el δ N de ornitina. El ácido mirístico, (CH₃-(CH₂)₁₂-COOH; Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) preparado como una solución 0,2 M en DMF, se acopló a la cadena lateral de ornitina utilizando el protocolo convencional de acoplamiento de aminoácidos. Después, la resina se lavó a fondo con DMF y después se transfirió de nuevo al tubo cónico de 50 ml utilizando DMF como disolvente de transferencia.

La resina se desprotegió y se escindió de la resina a través de un tratamiento con 5 ml del siguiente reactivo: 5% de TIS, 2% de agua, 5% (p/v) de ditioneitol (DTT), 88% de TFA y se mezcló durante 3,5 horas. El material filtrado se recogió en 45 ml de éter etílico anhidro frío. El precipitado sedimentó centrifugando durante 10 minutos a 3500 rpm en una centrífuga refrigerada. El éter se decantó, y el péptido se resuspendió en éter de nuevo aporte. El tratamiento con éter se llevó a cabo un total de 2 veces. Después del último lavado con éter, el péptido se dejó secar al aire para eliminar el éter residual. El sedimento de péptido se resuspendió en 8 ml de acetonitrilo (Acn), seguido de 8 ml de agua desionizada y se permitió que se disolviera completamente. A continuación, la solución de péptido se analizó por espectrometría de masas. Con el análisis de masas que empleaba ionización por electronebulización se identificó un producto principal que contenía una masa de 5205,1 Dalton; que se correspondía al producto lineal deseado. El producto crudo (aproximadamente 500 mg) se analizó mediante HPLC, empleando una columna de 250 x 4,6 mm C18 (Phenomenex; Torrance, CA, EE.UU.) empleando un gradiente de 2-80% de acetonitrilo (0,1% de TFA) durante 30 minutos. La HPLC analítica identificó un producto con una pureza del 50%. A continuación, el péptido se purificó en una HPLC preparativa equipada con una columna C18, usando un gradiente de elución similar. El producto purificado se volvió a analizar por HPLC para estudiar la pureza (97,40%) y espectrometría de masas (5204,6 Dalton) y posteriormente se liofilizó. Después de la liofilización, se obtuvieron 6,2 mg de producto purificado que representaba un rendimiento del 1,2%.

Los compuestos GIP PEGilados descritos en este documento se pueden sintetizar sustancialmente según el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 15, mediante el uso de PEG-maleimida como material de partida, en lugar de N-propilmaleimida utilizada en el Ejemplo 15.

Una persona de experiencia ordinaria en la técnica puede preparar otros péptidos de la presente memoria, usando procedimientos sintéticos análogos a los descritos en los ejemplos anteriores. Los datos físicos para los compuestos ejemplificados en la presente memoria se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Número de Ejemplo	Peso Mol. (Esperado)	Peso Mol. (ESI-MS)	% de Pureza (HPLC)
1	5017,68	5018,1	99,00
2	5005,63	5006,2	98,00
3	5144,78	5144,4	99,90
4	5121,75	5121,8	99,90
5	5111,71	5111,3	99,90
6	4977,55	4977,7	99,00
7	4995,59	4996,1	99,00
8	5078,72	5078,5	97,40
9	5126,74	5126,5	99,90
10	5108,75	5108,6	99,90
11	5039,71	5039,7	98,00
12	5183,82	5183,7	99,99
13	5204,96	5204,5	99,99
14	5027,65	5027,6	99,00
15	5109,75	5108,9	96,60

ES 2 574 835 T3

Número de Ejemplo	Peso Mol. (Esperado)	Peso Mol. (ESI-MS)	% de Pureza (HPLC)
16	5019,65	5019,3	99,90
17	5001,61	5001,3	99,00
18	5205,00	5204,6	97,40
19	5263,04	5263,3	96,10
20	5124,7	5124,7	99,9
21	5126,7	5127,3	99,9
28	3556,0	3556,2	96,7
29	3693,2	3693,8	97,7
30	3536,0	3536,2	99,9
31	4991,7	4992,2	95,5
32	4991,7	4992,3	96,2
33	5119,8	5119,8	96,9
34	5313,1	5313,8	92,2
35	5313,1	5314,6	82,9
36	5318,1	5320,7	86,5
40	5374,2	5375,0	95,5
41	5369,2	5369,8	90,6
42	5369,2	5369,5	93,0
43	26201	26202	99,9
44	25453	25457	99,9
45	26329	26319	99,9
46	35404	35393	99,9

Ensayos funcionales

A. Ensayo de unión del receptor de hGIP *in vitro*

- 5 Las membranas para los ensayos de unión del receptor *in vitro* se prepararon mediante homogeneización de las células clonales CHO-K1 que expresaban el receptor de GIP humano recombinante, con un aparato Brinkman Polytron (ajuste 6,15 s), Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo y luego se sometieron a dos centrifugaciones a 39.000 g durante 10 minutos, con una resuspensión intermedia en tampón de nuevo aporte. Para el ensayo, se incubaron partes alícuotas de las preparaciones de membranas lavadas (100 minutos a 25°C con [¹²⁵I]GIP 0,05 nM

(aproximadamente 2200 Ci/mmol) en Tris-HCl 50 mM, 0,1 mg/ml de bacitracina y 0,1% de BSA. El volumen final del ensayo fue de 0,5 ml. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de filtros GF/C (empapados previamente en polietilenimina al 0,5%) usando un colector de filtración Brandel. Cada tubo y filtro se lavó después tres veces con partes alícuotas de 5 ml de tampón enfriado con hielo. La unión específica se definió como el radioligando total unido menos el unido en presencia de GIP 1000 nM. Los datos de unión *in vitro* del receptor de hGIP para los compuestos ejemplificados en la presente memoria, se proporcionan en la Tabla 2.

B. Ensayo de la semivida plasmática humana y de rata

El péptido GIP (50 μ L, 1 mg/ml) se añadió a 450 μ L de plasma (humano o de rata), se sometió brevemente a vórtex y se incubó a 37°C. Se retiraron 50 μ L en diversos momentos, como al cabo de 0, 1, 2, 3, 4, 8, 24, 32, 48, 56, 72 horas, se mezclaron con 5 μ L de ácido fórmico y 150 μ L de acetonitrilo en un tubo de microcentrífuga, se sometieron a vórtex y se centrifugaron durante 10 minutos a 10K rpm. El material sobrenadante se transfirió a un vial de inyección y se analizó por LC-MS. El sistema LC-MS consistió en un espectrómetro de masas API4000 con una sonda ESI. Se utilizó el modo de iones positivos y detección con barrido completo. La separación por HPLC se llevó a cabo en una columna Luna de 3 μ C8 (2), de 2 x 30 mm con un gradiente desde 90% de A a 90% de B en 10 minutos, con un caudal de 0,3 ml/min. El tampón A era 1% de ácido fórmico en agua y el tampón B era 1% de acetonitrilo y ácido fórmico. Los datos de la semivida plasmática humana y de rata para los compuestos ejemplificados en la presente memoria, se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Número de Ejemplo	Ki (nM)	T½ (h) en plasma humano	T½ (h) en plasma de rata
1	0,12	11,4	2,2
2	0,62	14,1	2,7
3	0,54	7,0	1,9
4	0,21	7,2	4,1
5	0,60	5,5	1,3
6	0,23	7,8	1,9
7	5,74	7,0	1,7
8	3,43	7,4	2,3
9	3,15	6,9	1,3
10	3,13	7,9	2,1
11	4,72	13,1	8,6
12	2,76	6,9	2,1
13	31,64	13,1	18,8
14	1,30	11,6	4,8
15	30,41	N/A	N/A
16	8,79	6,5	1,3
17	26,15	6,3	1,9

ES 2 574 835 T3

Número de Ejemplo	Ki (nM)	T½ (h) en plasma humano	T½ (h) en plasma de rata
18	10,27	7,3	16,7
19	18,05	6,3	54,6
20	0,59	7,2	4,9
21	0,72	11,1	2,8
28	0,82	6,6	2,4
29	0,44	7,2	7,5
30	0,78	6,2	13,6
31	0,90	26,6	16,3
32	1,05	11,5	8,8
33	0,51	15,8	6,5
34	5,30	7,5	20,1
35	9,10	9,5	17,0
36	0,83	14,8	53,3
40	1,25	17,2	19,3
41	41,56	6,6	22,9
42	26,43	6,3	28,3
43	0,70	N/A	N/A
44	0,76	N/A	N/A
45	0,70	N/A	N/A
46	0,69	N/A	N/A

C. Determinación de la estimulación con AMP cíclico

5 Se sembraron 1×10^5 células CHO-K1 que expresaban el receptor de GIP recombinante humano o células de insulinoma RIN-5F, durante la noche en placas de cultivo celular de 24 pocillos (Coming Incorporate, Corning, NY, EE.UU.). Para el ensayo, las células se incubaron previamente en 500 μ l de solución salina equilibrada con Hanks (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) con IBMX 0,55 mM (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.), ajustado a pH 7,3 durante 10 minutos. A continuación, se añadió GIP o sus análogos a una concentración de 100 nM. Después de una incubación durante 30 minutos a 37°C, las placas se colocaron sobre hielo y se añadieron 500 μ l de etanol absoluto enfriado con hielo para detener la reacción. Se recogieron los contenidos de los pocillos, se centrifugaron a 2700 g durante 10 minutos a 4°C para eliminar los desechos celulares. Los niveles de AMPc en el material sobrenadante se determinaron por radioinmunoensayo (New England Nuclear, Boston, MA, EE.UU.).

D. Determinación de la secreción de insulina *in vivo* en ratas normales

5 Ratas macho Sprague Dawley con un peso corporal de aproximadamente 275-300 g se utilizaron como sujetos experimentales. El día antes del tratamiento, se implantaron cánulas en la aurícula derecha a través de la vena yugular bajo clorhidrato. Cada cánula se llenó con 100 u/ml de solución salina con heparina y se sujetó. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante aproximadamente 18 horas antes de la dosificación con el compuesto o el vehículo (solución salina/0-25% de BSA). El día del experimento, se descongelaron partes alícuotas del compuesto, se llevaron a temperatura ambiente y se agitaron a fondo. Se realizó una revisión cuidadosa en busca de cualquier señal del compuesto partiendo de la solución. Diez minutos antes de la inyección de compuesto/glucosa, se recogió una muestra de 500 µl de sangre y se reemplazó con un volumen igual de solución salina heparinizada (10 u/ml). En el tiempo 0, se recogió una muestra de 500 µl de sangre a través de la cánula. A continuación, se inyectó o bien el vehículo o la dosis apropiada de compuesto en la cánula y se presionó hacia dentro con la glucosa (1 g/kg) o la solución de vehículo. Finalmente, se utilizaron 500 µl de volumen de solución salina heparinizada (10 u/ml) para presionar la glucosa restante a través de la cánula. Muestras adicionales de sangre de 500 µl se recogieron al cabo de 2,5, 5, 10 y 20 minutos de la dosificación post-glucosa; cada una seguida inmediatamente por un bolo, inyección iv de 500 µl de solución salina heparinizada (10 u/ml) a través de la cánula. El plasma se recogió de las muestras de sangre mediante centrifugación, y se almacenó a -20°C hasta el ensayo para estudiar el contenido en insulina.

La FIG. 1 muestra los efectos *in vivo* de los compuestos de los Ejemplos 1-7 y el GIP natural sobre la liberación de insulina de ratas Sprague Dawley. Los valores numéricos de la secreción de insulina total que se muestran en la FIG. 1 se resumen en la Tabla 3.

20 Tabla 3

	AUC
Vehículo/Vehículo	33,86
Vehículo/Glucosa	90,77
GIP	114,87
Ejemplo 1	304,92
Ejemplo 2	286,02
Ejemplo 3	269,83
Ejemplo 4	265,11
Ejemplo 5	196,17
Ejemplo 6	180,31
Ejemplo 7	176,90

El efecto *in vivo* del compuesto del Ejemplo 20 se determinó en una prueba distinta, bajo condiciones experimentales idénticas, como se ha descrito anteriormente, y los valores numéricos de la secreción de insulina total para el compuesto del Ejemplo 20 se resumen en la Tabla 4.

25 Tabla 4

	AUC
Vehículo/Vehículo	20,54
Vehículo/Glucosa	4,11
Ejemplo 20	149,39

Administración

Los péptidos en la presente memoria se pueden proporcionar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a las formadas con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluensulfónico o pamoico), ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) y ácidos poliméricos (por ejemplo, ácido tánico, carboximetil celulosa, poliláctico, poliglicólico o copolímeros de poli(ácido láctico-glicólico). Un método típico de preparar una sal de un péptido de este documento se conoce bien en la técnica y se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales de intercambio de sales. De acuerdo con ello, la sal de TFA de un péptido del presente documento (las sales de TFA son el resultado de la purificación del péptido mediante el uso de HPLC preparativa, eluyendo con soluciones tampón que contienen TFA) se puede convertir en otra sal, tal como una sal de acetato, mediante la disolución del péptido en una pequeña cantidad de solución acuosa de ácido acético 0,25 N. La solución resultante se aplica a una columna de HPLC semi-preparativa (Zorbax, 300 SB, C-8). La columna se eluye con (1) una solución acuosa de acetato de amonio 0,1 N durante 0,5 horas, (2) una solución acuosa de ácido acético 0,25 N durante 0,5 horas, y (3) un gradiente lineal (20% a 100% de solución B durante 30 minutos) con un caudal de 4 ml/min (la solución A es solución acuosa de ácido acético 0,25 N; la solución B es ácido acético 0,25 N en acetonitrilo/agua, 80:20). Las fracciones que contienen el péptido se recogieron y se liofilizaron hasta sequedad.

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

Los compuestos en el presente documento se pueden administrar por vías de administración de tipo oral, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada vía de administración.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla por adición con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de dichos diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

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

Las preparaciones en el presente documento para administración parenteral incluyen, sin limitación, soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones, emulsiones y similares. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Tales formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones o calentando las composiciones. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes del uso.

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

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

Además, un compuesto en el presente documento se puede administrar en una composición de liberación sostenida tal como las descritas en los siguientes documentos de patentes y de solicitudes de patentes. El documento de patente de EE.UU. n.º 5.672.659 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. El documento de patente de EE.UU. n.º 5.595.760 describe composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. El documento de patente de EE.UU. n.º 5.821.221 describe composiciones de liberación sostenida poliméricas que comprenden un agente bioactivo y quitosano. El documento de patente de EE.UU. n.º 5.916.883 describe composiciones de liberación sostenida que

comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina. El documento de publicación PCT WO99/38536 describe composiciones de liberación sostenida absorbibles de un agente bioactivo. El documento de publicación PCT WO00/04916 describe un procedimiento para la preparación de micropartículas que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido en un procedimiento de aceite-en-agua. El documento de publicación PCT 5 WO00/09166 describe complejos que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido y un polímero fosforilado. El documento de publicación PCT WO00/25826 describe complejos que comprenden un agente terapéutico tal como un péptido y un polímero que es portador de una lactona no polimerizable.

Listado de Secuencias

- 5 <110> IPSEN PHARMA S.A.S.
DONG, Zheng Xin
- <120> Análogos del polipéptido insulínico dependiente de glucosa
- 10 <130> 199P2/PCT2
- <150> 61/200.618
<151> 2008-12-02
- 15 <150> 61/188.188
<151> 2008-08-07
- <160> 68
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20 <210> 1
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens
- 25 <400> 1
- Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15
- Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30
- Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40
- 30 <210> 2
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> AMIDACIÓN
- 40 <400> 2
- Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15
- Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30
- 45 <210> 3
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 50 <220>
<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (2)..(2)

ES 2 574 835 T3

<223> xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico

<400> 3

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

5 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 4

<211> 42

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

20 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

25 <400> 4

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

<210> 5

30 <211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

40 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (40)..(40)

45 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<400> 5

ES 2 574 835 T3

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
35 40

- 5 <210> 6
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11) .. (11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

- <400> 6

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
35 40

- 20 <210> 7
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 25 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

- 30 <220>
- <221> MIST-FEATURE
- <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

- <400> 7

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asn
35 40

- 40 <210> 8
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 45 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> AMIDACIÓN
 10

<400> 8

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asp
 35 40

15 <210> 9
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = norleucina (Nle)

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<400> 9

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
 35 40

40 <210> 10
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

ES 2 574 835 T3

<222> (13)..(13)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<400> 10

10 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
 35 40

<210> 11
 <211> 43
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

25 <400> 11

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Ala
 35 40

30 <210> 12
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)

<220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = norleucina (Nle)

<400> 12

50

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Phe
 35 40

<210> 13

<211> 43

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

15 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<400> 13

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Thr
 35 40

20 <210> 14

<211> 42

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>

35 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>

40 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<400> 14

45

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

<210> 15
 <211> 43
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = ácido alfa-aminoisobutírico (Aib)

 15 <400> 15

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Trp
 35 40
 20
 <210> 16
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (43)..(43)
 <223> Xaa = ácido 12-aminododecanoico (Ado)

 <400> 16
 40
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Xaa
 35 40

 <210> 17
 <211> 42
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<400> 17

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
 35 40

<210> 18
 <211> 42
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> modificado con N-propilsuccinimida

35 <400> 18

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Cys
 35 40

40 <210> 19
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 50 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

5 <400> 19

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

10 <210> 20
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = norleucina (Nle)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 30 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

<400> 20

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

35 <210> 21
 <211> 42
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 5 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)12-CH3)

 <400> 21

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Xaa Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40
 10
 <210> 22
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c)
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)12-CH3)
 <400> 22
 35
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Xaa Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40
 40
 <210> 23
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
 50
 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

5 <400> 23

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

10 <210> 24
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 20 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 25 <223> Xaa = norleucina (Nle)

<400> 24

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

30 <210> 25
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)

ES 2 574 835 T3

<223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)

<400> 25

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Xaa
 20 25 30

5 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

<210> 26

<211> 43

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

15 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

20 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (33)..(33)

<223> Xaa = ornitina (Orn)

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)

30 <400> 26

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Xaa Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

<210> 27

35 <211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

45 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (43)..(43)

50 <223> Xaa = ornitina (Orn)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)
 5
 <400> 27

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Xaa
 35 40
 10 <210> 28
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 20 <222> (11) .. (11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)15-CH3

 <400> 28

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 30 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40
 35 <210> 29
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 45 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 50 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)15-CH3

 <400> 29

ES 2 574 835 T3

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

- 5 <210> 30
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (43)..(43)
- <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃
- 20 <400> 30

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

- 25 <210> 31
- <211> 30
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 30 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- 35 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (30)..(30)
- <223> AMIDACIÓN
- 45 <400> 31

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25 30

<210> 32

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

5 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (31)..(31)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 32

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys His
20 25 30

<210> 33
 <211> 30
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 33

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 34
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 34

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

20 <210> 35
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 35

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
 35 40

50 <210> 36
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 574 835 T3

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

5 <222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

10 <222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (43)..(43)

<223> AMIDACIÓN

<400> 36

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

20 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys
35 40

<210> 37

<211> 43

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP)

30 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

35 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (32)..(32)

<223> Xaa = ornitina (Orn)

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> modificado con (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)

45 <400> 37

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Xaa
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
35 40

<210> 38

50 <211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)

20 <400> 38

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Xaa Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

25 <210> 39
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

35 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES

40 <222> (43)..(43)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)

<400> 39

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Lys
 35 40

45 <210> 40
 <211> 43
 <212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃

15 <400> 40
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

20 <210> 41
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃

40 <400> 41
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

45 <210> 42
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11) .. (11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 5 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)11-CH3

 <400> 42

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40
 10
 <210> 43
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11) .. (11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)
 <400> 43
 30
Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Lys
35 40
 35
 <210> 44
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)
 50
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)

5 <400> 44

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Xaa
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

<210> 45
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11) .. (11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa = ornitina (Orn)

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con (N-C(O)-(CH2)14-CH3)

30 <400> 45

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Xaa Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

35

<210> 46
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)

50

<223> modificado con succinimida-N-PEG 20K

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

5 <222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (42)..(42)

<223> AMIDACIÓN

<400> 46

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
35 40

15

<210> 47

<211> 42

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

25 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> modificado con succinimida-N-PEG 20K

35 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> AMIDACIÓN

45 <400> 47

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
35 40

50 <210> 48

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDACIÓN

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modificado con succinimida-N-PEG 20K

25 <400> 48

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys
35 40

30 <210> 49

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

40 <222> (11) .. (11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

45 <222> (41)..(41)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

50 <222> (43)..(43)

<223> AMIDACIÓN

<220>

<221> MOD_RES

55 <222> (43)..(43)

<223> modificado con succinimida-N-PEG 30K

<400> 49

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys
 35 40

- 5 <210> 50
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- 15 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (14)..(14)
- 20 <223> Xaa = norleucina (Nle)
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (43)..(43)
- 25 <223> AMIDACIÓN
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (43)..(43)
- 30 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K
- <400> 50

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

- 35 <210> 51
- <211> 42
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- 40 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (14)..(14)
- 50 <223> Xaa = norleucina (Nle)

<223> Xaa = norleucina (Nle)

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)2-C(O)NH-(CH2)3-PEG 20K

<220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 51

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr xaa Ile Ala xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 15 35 40

<210> 52
 <211> 42
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = norleucina (Nle)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)2-C(O)NH-(CH2)3-PEG 20K

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 52

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr xaa Ile Ala xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 53
 <211> 43
 <212> PRT
 50

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDACIÓN

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K

20 <400> 53

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

25 <210> 54

<211> 42

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

35 <221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> AMIDACIÓN

<400> 54

50 **Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys**
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 55
 <211> 42
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

 25 <400> 55

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

 30 <210> 56
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 40 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 45 <223> Xaa = norleucina (Nle)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 50 <223> AMIDACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 55 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

 <400> 56

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

- 5 <210> 57
- <211> 42
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (14)..(14)
- <223> Xaa = norleucina (Nle)
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (32)..(32)
- <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (42)..(42)
- <223> AMIDACIÓN
- 30 <400> 57

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

- 35 <210> 58
- <211> 42
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 45 <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 50 <222> (14)..(14)
- <223> Xaa = norleucina (Nle)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 5 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 10 <223> AMIDACIÓN

<400> 58

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

15 <210> 59
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> AMIDACIÓN

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

<400> 59

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

45 <210> 60
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 60

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

20 <210> 61
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 61

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

45 <210> 62
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 5 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 10 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (43)..(43)
 <223> AMIDACIÓN

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (43)..(43)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K

<400> 62

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

<210> 63
 <211> 42
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 35 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 40 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K

<220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 63

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

- 5 <210> 64
- <211> 42
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (14)..(14)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (33)..(33)
- <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (42)..(42)
- <223> AMIDACIÓN
- 30 <400> 64

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

- 35 <210> 65
- <211> 43
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 45 <222> (11)..(11)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 50 <222> (14)..(14)
- <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 5 <223> AMIDACIÓN

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 10 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)2-C(O)NH-(CH2)3-O-CH2-CH(PEG 20K)-CH2-PEG 20K

 <400> 65

 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40
 15
 <210> 66
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (ASc)
 25

 <220>
 <221> MISC FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)
 30

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH2)2-C(O)NH-(CH2)3-O-CH2-CH(PEG 20K)-CH2-PEG 20K
 35

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN
 40

 <400> 66
 45
 Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Cys
 20 25 30

 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

 <210> 67
 <211> 42
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> modificado con succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

25 <400> 67

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Cys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

30 <210> 68
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo sintético del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa = ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c)

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 68

ES 2 574 835 T3

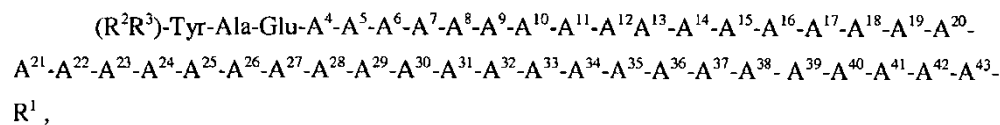
Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
35 40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

en donde:

- 5 A⁴ es Gly;
 A⁵ es Thr;
 A⁶ es Phe;
 A⁷ es Ile o A6c;
 A⁸ es Ser;
- 10 A⁹ es Asp;
 A¹⁰ es Tyr;
 A¹¹ es A5c o A6c;
 A¹² es Ile;
 A¹³ es Ala o Aib;
- 15 A¹⁴ es Met, A5c, A6c o Nle;
 A¹⁵ es Asp;
 A¹⁶ es Lys;
 A¹⁷ es Ile;
 A¹⁸ es His;
- 20 A¹⁹ es Gln;
 A²⁰ es Gln;
 A²¹ es Asp;
 A²² es Phe;
 A²³ es Val;
- 25 A²⁴ es Asn;
 A²⁵ es Trp;
 A²⁶ es Leu;
 A²⁷ es Leu;
 A²⁸ es Ala;
- 30 A²⁹ es Gln;
 A³⁰ es Lys;
 A³¹ es Gly, His, Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃) o está delecionado;
 A³² es Lys, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃) u Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃) o está delecionado;

- A³³ es Lys, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃) u Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃) o está delecionado;
- A³⁴ es Asn o está delecionado;
- A³⁵ es Asp, Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₂-CH₃) o está delecionado;
- 5 A³⁶ es Trp o está delecionado;
- A³⁷ es Lys o está delecionado;
- A³⁸ es His o está delecionado;
- A³⁹ es Asn o está delecionado;
- A⁴⁰ es Ile, A5c, A6c o está delecionado;
- 10 A⁴¹ es Thr, A5c, A6c o está delecionado;
- A⁴² es Gln, Cys(Psu) o está delecionado;
- A⁴³ es Ado, Ala, Asn, Asp, Cys, Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), Cys(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His, Lys(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), Lys(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), Orn(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), Phe, Thr, Trp o está delecionado;
- 15 R¹ es OH, NH₂, alcoxi(C₁-C₃₀) o NH-X²-CH₂-Z⁰, en donde X² es un resto hidrocarburo(C₀-C₃₀) y Z⁰ es H, OH, CO₂H o CONH₂;
- cada uno de R² y R³ es H;
- siempre que al menos uno de A⁷, A¹¹, A¹³, A¹⁴, A³¹, A³⁵, A⁴⁰, A⁴¹ y A⁴² no sea el residuo de aminoácido de la posición correspondiente de GIP natural;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:
- (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6);
- (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:4);
- (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:5);
- (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:7);
- 25 (A5c¹¹, Ala⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO: 11);
- (A5c¹¹, Thr⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:13);
- (A6c^{11,14,41})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:14);
- (A5c¹¹, Ado⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:16);
- (A6c^{11,14,40})hGIP(1-42)-OH (SEQ ID NO:17);
- 30 (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:23);
- (A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:24);
- [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:25);
- [A5c¹¹, Orn³³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:26);
- [A5c¹¹, Orn⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:27);
- 35 [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:28);
- [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:29);
- [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₁₅-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:30);
- (A5c¹¹)hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:31);

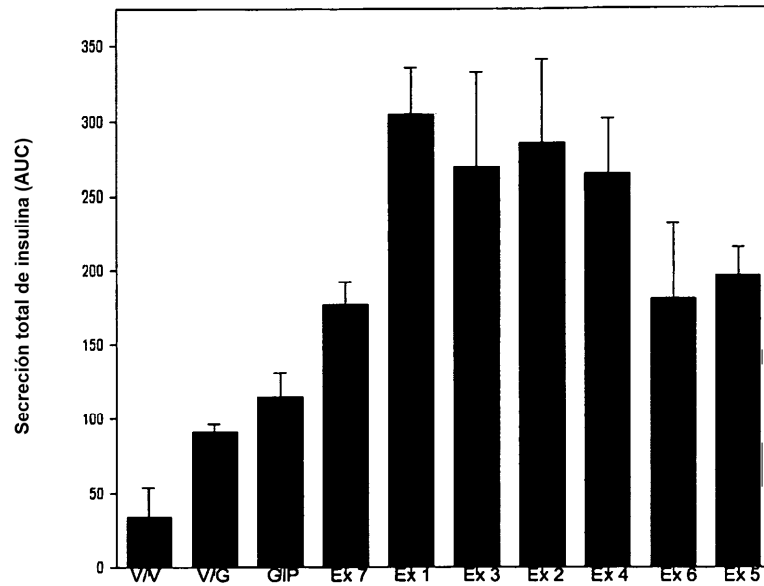
- (A5c¹¹, His³¹)hGIP(1-31)-NH₂ (SEQ ID NO:32);
 (A5c^{11, 14})hGIP(1-30)-NH₂ (SEQ ID NO:33);
 (A5c^{11,41}, Cys³²)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:34);
 (A5c^{11,41}, Cys³³)hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:35);
 5 (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:36);
 [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:37);
 [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:38);
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:39);
 [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:40);
 10 [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:41);
 [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₁₁-CH₃), (SEQ ID NO:42);
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:43);
 [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGEP(1-43)-OH (SEQ ID NO:44); o
 [A5c¹¹, Orn³²(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃), His⁴³]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:45);
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde dicho compuesto es:
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6);
 (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:36); o
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:43); o
 20 sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (SEQ ID NO:6); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:
 A⁷ es Ile;
 25 A¹³ es Ala o Aib;
 A¹⁴ es Met, A5c, A6c o Nle;
 A³¹ es Gly o está delecionado;
 A³⁵ es Asp o está delecionado; y
 A⁴² es Gln o está delecionado;
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende adicionalmente un resto PEG ligado covalentemente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho resto PEG se selecciona a partir del grupo que consiste en PEG 5K, PEG 10K, PEG 20K, PEG 30K, PEG 40K, PEG 50K y PEG 60K, para formar Cys(succinimida-N-PEG 5K), Cys(succinimida-N-PEG 10K), Cys(succinimida-N-PEG 20K), Cys(succinimida-N-PEG 30K), Cys(succinimida-N-PEG 40K), Cys(succinimida-N-PEG 50K) o Cys(succinimida-N-PEG 60K) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 35 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es:
 [A5c^{11,41}, Cys³²(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:46);
 [A5c^{11,41}, Cys³³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:47);

- [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:48);
- [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 30K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:49);
- [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:50);
- [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:51);
- 5 [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:52);
- [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:53);
- [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:54);
- [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:55);
- 10 [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:56);
- [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:57);
- [A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:58);
- 15 [A5c¹¹, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:59);
- [A5c¹¹, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:60);
- 20 [A5c¹¹, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:61);
- [A5c^{11,14}, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:62);
- [A5c^{11,14}, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:63);
- [A5c^{11,14}, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-PEG-20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:64);
- 25 [A5c^{11,14}, Cys⁴³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:65);
- [A5c^{11,14}, Cys³²(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:66); o
- 30 [A5c^{11,14}, Cys³³(succinimida-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(PEG 20K)-CH₂-PEG 20K)]hGIP(1-42)-NH₂ (SEQ ID NO:67);
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es [A5c^{11,41}, Cys⁴³(succinimida-N-PEG 30K)]hGIP(1-43)-NH₂ (SEQ ID NO:49); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 35 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la unión del receptor de GIP, en donde dicho compuesto o dicha composición se administra a un sujeto que tiene necesidad del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz y dicha afección o enfermedad se selecciona a partir del grupo que consiste en diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hígado graso, glucagonomas, trastornos de secreción de las vías respiratorias, artritis, osteoporosis, enfermedad del sistema nervioso central, restenosis, enfermedad neurodegenerativa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar e hipertensión.
- 40 11. Un compuesto o una composición para uso según la reivindicación 10, en donde dicha diabetes es diabetes de tipo 2.
- 45

- 5 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la diabetes, en donde dicho compuesto o dicha composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz y dicho trastorno relacionado con la diabetes se selecciona a partir del grupo que consiste en hiperglucemia, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, alteración de glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

FIG. 1

Agonistas de GIP 0.2µg/kg iv



V/V se refiere a vehículo/vehículo
V/G se refiere a vehículo/glucosa