

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 538**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/50** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/EP2014/062952**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202727**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14731951 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 3010546**

54 Título: **Derivados de GLP-1 y sus usos**

30 Prioridad:

**20.06.2013 EP 13173068**  
**02.07.2013 US 201361841995 P**  
**04.07.2013 EP 13175092**  
**12.07.2013 US 201361845647 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.12.2017**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)**  
**Novo Allé**  
**2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

**REEDTZ-RUNGE, STEFFEN;**  
**SAUERBERG, PER;**  
**KOFOED, JACOB;**  
**PETTERSSON, INGRID y**  
**TORNØE, CHRISTIAN WENZEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 646 538 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**

Derivados de GLP-1 y sus usos

**CAMPO DE LA TÉCNICA**

5 La presente invención se refiere a derivados de análogos de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), más en particular a derivados de GLP-1 con una acilación ramificada y a su uso farmacéutico.

**ANTECEDENTES**

El documento WO 2005/027978 A2 da a conocer una serie de derivados de GLP-1, incluyendo algunos con una acilación ramificada de los ácidos grasos C12 o C14.

10 El documento WO 2009/030771 A1 da a conocer una serie de derivados de GLP-1 monoacilados, incluyendo algunos que están acilados con diácidos grasos C20, a través de diversas combinaciones de elementos enlazadores.

El documento WO 2012/062803 A1 da a conocer una serie de derivados de GLP-1 doblemente acilados, incluyendo algunos que están acilados con diácidos grasos C18.

**COMPENDIO**

15 La liraglutida es un derivado de GLP-1 para la administración una vez al día. Se distribuye bajo el nombre comercial VICTOZA® por Novo Nordisk A/S.

La semaglutida es un derivado de GLP-1 para la administración una vez a la semana. Está en desarrollo por Novo Nordisk A/S. Este compuesto se da a conocer en el documento WO 2006/097537 Ejemplo 4.

La invención se refiere a derivados de GLP-1 que tienen potencial para administrarse una vez al mes.

20 En un aspecto, la invención se refiere a un derivado de un análogo de GLP-1 que se acila en un residuo de Lys con dos cadenas de acilo, a través de uno y el mismo enlazador bis-amino (también llamado un enlazador ramificado). El análogo de GLP-1 se puede extender C-terminalmente, en comparación con el GLP-1 natural. Cada una de las cadenas de acilo se compone de dos diácidos grasos largos, que están conectados con el enlazador ramificado a través de un enlazador adicional que comprende un elemento enlazador del tipo OEG (ácido amino-dioxa-carboxílico) y opcionalmente elementos enlazadores adicionales.

25 En un segundo aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y excipientes farmacéuticamente aceptables, así como al uso médico de los derivados.

30 En un tercer aspecto, la invención se refiere a productos intermedios en forma de nuevos análogos de GLP-1, que se pueden incorporar en los derivados de GLP-1 de la invención. Tales análogos pueden comprender los siguientes cambios de aminoácidos cuando se comparan con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41 E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17) o xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18).

40 La secuencia de aminoácidos de GLP-1 (7-37) humano natural está incluida en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 1. SEQ ID NOs 2-18 son análogos de GLP-1 específicos de los derivados de GLP-1 de la invención y SEQ ID NO: 19 es un análogo de GLP-1 que se incorpora en dos compuestos comparativos.

Los derivados de la invención representan un salto notable en la búsqueda de derivados de GLP-1 con semividas muy largas y todavía con una potencia muy buena.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La estructura de los derivados de la invención se explica con más detalle en los dibujos, en los que

45 la Fig. 1 muestra la estructura del derivado del Ejemplo 18 con recuadros y líneas añadidas que muestran la terminología utilizada en este documento para las diversas partes de la molécula.

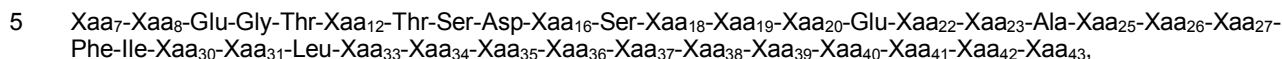
**DESCRIPCIÓN**

En lo que sigue, las letras griegas pueden estar representadas por su símbolo o el nombre escrito correspondiente, por ejemplo:  $\alpha$  = alfa;  $\beta$  = beta;  $\epsilon$  = épsilon;  $\gamma$  = gamma;  $\delta$  = delta;  $\omega$  = omega; etc. Además, la letra griega  $\mu$  puede

estar representada por "u", por ejemplo, en  $\mu\text{l} = \text{ul}$  o en  $\mu\text{M} = \text{uM}$ .

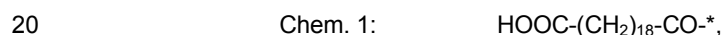
Un asterisco (\*) en una fórmula química designa i) un punto de fijación, ii) un radical y/o iii) un electrón no compartido.

En su primer aspecto, la invención se refiere a un derivado de un péptido GLP-1, en el que el péptido GLP-1 tiene la fórmula I:



en donde

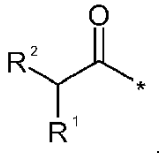
10 Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina; Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico; Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu; Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu; Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu; Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gin; Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met; Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu; Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg; Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val; Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys; Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu; Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg; Xaa<sub>31</sub> es Trp o His; Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg; Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin; Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala; Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly; Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys; Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; ese péptido GLP-1 comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1); cuyo derivado comprende un primer y un segundo resto de acción prolongada seleccionado a partir de Chem. 1 y Chem. 1 a:



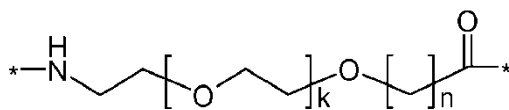
y



un enlazador ramificado de fórmula Chem. 2:



25 en donde R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-\*, en donde q es un número entero en el intervalo de 0-5, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-\*, en donde w es un número entero en el intervalo de 0-5, con la condición de que cuando w es 0, q es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando q es 0, w es un número entero en el intervalo de 1-5; y un primer y un segundo enlazador adicional, comprendiendo cada uno un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:



30 en la que k es un número entero en el intervalo de 1-15 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde el primer resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un primer extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del primer enlazador adicional, el segundo resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del segundo enlazador adicional; y el enlazador ramificado está fijado en su extremo \*-CO al grupo amino épsilon del residuo de Lys del péptido GLP-1; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En su segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y al uso del derivado o análogo de la invención como un medicamento, en particular para uso en (i) la prevención y/o el tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional, y/o para la reducción de la HbA1C; (ii) retrasar o prevenir la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retrasando la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retrasar o prevenir la resistencia a la insulina, y/o retrasar la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina; (iii) mejorar la función de las células β, tal como disminuyendo la apoptosis de las células β, incrementando la función de las células β y/o la masa de las células β, y/o para restaurar la sensibilidad

a la glucosa de las células  $\beta$ ; (iv) la prevención y/o el tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple; (v) la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, disminuyendo la ingesta de alimentos, reduciendo el peso corporal, suprimiendo el apetito, induciendo saciedad; tratando o evitando el trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y/o la obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retrasando el vaciado gástrico; incrementando la movilidad física; y/o la prevención y/o el tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria; (vi) la prevención y/o el tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía; (vii) mejorando los parámetros lipídicos, como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, reduciendo los lípidos séricos totales; incrementado la HDL; reduciendo la LDL pequeña densa; reduciendo la VLDL; reduciendo los triglicéridos; reduciendo el colesterol; reduciendo los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibiendo la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*; (viii) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, lesión por reperfusión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, hipertensión esencial, urgencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, trastornos del ritmo cardíaco, síncope, angina de pecho, reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterans), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como una reducción de la presión arterial sistólica; (ix) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino corto o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico; (x) la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente críticamente enfermo, un paciente con poli-nefropatía de enfermedad crítica (CIPNP), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de una enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda; (xi) la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS); (xii) la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática; (xiii) la prevención y/o el tratamiento de la apnea del sueño; y/o (xiv) la prevención y/o el tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

En su tercer aspecto, la invención se refiere a un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1):

35           iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41 G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41 E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17), o xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18); o que se selecciona a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1):

45           i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R) (SEQ ID NO: 10), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41 G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17) y xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18).

## 55 **Agonista del receptor de GLP-1**

Un agonista de un receptor se puede definir como un análogo que se une a un receptor y que provoca una respuesta típica del ligando natural. Un agonista completo se puede definir como uno que provoca una respuesta de la misma magnitud que el ligando natural (véase, por ejemplo, "Principles of Biochemistry", AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, Segunda Edición, Worth Publishers, 1993, página 763).

60 Así, por ejemplo, un "agonista del receptor de GLP-1" se puede definir como un compuesto que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 y es capaz de activarlo. Y un agonista del receptor de GLP-1 "completo" se puede definir como un

agonista del receptor de GLP-1 que es capaz de provocar una magnitud de respuesta del receptor de GLP-1 que es similar a la del GLP-1 natural.

## CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

### Péptidos GLP-1 y análogos

- 5 El término "péptido GLP-1", tal como se usa en esta memoria se refiere a un análogo (o variante) del péptido similar al glucagón 1 humano (GLP-1 (7-37)), cuya secuencia se incluye en el lista de secuencias como SEQ ID NO: 1. El péptido que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 también se puede designar GLP-1 "natural".

El péptido GLP-1 de la invención se puede definir por la siguiente fórmula I:

10 Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>--Xaa<sub>26</sub>Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-Xaa<sub>41</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>43</sub>,

15 en la que Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina; Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico; Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu; Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu; Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu; Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gln; Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met; Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu; Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg; Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val; Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys; Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu; Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg; Xaa<sub>31</sub> es Trp o His; Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg; Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin; Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala; Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly; Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys; Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; en donde un residuo de Lys está presente en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

25 En esta fórmula, la numeración de los residuos de aminoácidos sigue la práctica establecida en la técnica para GLP-1 natural, a saber, que el primer residuo de aminoácido (N-terminal) se numera o concuerda con la posición n<sup>o</sup> 7 y los residuos de aminoácidos subsiguientes aguas abajo hacia el extremo C-terminal están numerados 8, 9, 10 y así sucesivamente, hasta el último residuo de aminoácido (C-terminal) que, en GLP-1 natural, es Gly con el número 37, sin embargo, el péptido de fórmula I puede tener una cola o una extensión C-terminal, tal como se define en la fórmula, hasta y que incluye la posición 43.

30 La numeración se realiza de manera diferente en la lista de secuencias, en donde al primer residuo de aminoácido de SEQ ID NO: 1 (His) se le asigna el n<sup>o</sup> 1 y al último (Gly) el n<sup>o</sup> 31. Sin embargo, en el presente documento se sigue la práctica de numeración establecida en la técnica, como se ha explicado anteriormente.

Cada uno de los análogos de GLP-1 de los derivados de la invención se puede describir haciendo referencia a i) el número del residuo de aminoácido en GLP-1 natural (7-37), que se corresponde con el residuo de aminoácido que está cambiado (es decir, la posición correspondiente en GLP-1 natural) y a ii) el cambio real.

35 En otras palabras, el análogo de GLP-1 de la invención se puede describir haciendo referencia al péptido GLP-1 (7-37) natural, es decir, como una variante del mismo en la que se ha cambiado una serie de residuos de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) natural. Estos cambios pueden representar, independientemente, una o varias sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos.

Los ejemplos siguientes son ejemplos no limitantes con una nomenclatura análoga adecuada.

40 El análogo de GLP-1 incorporado en el derivado del Ejemplo 20 en el presente documento, se puede denominar (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R) GLP-1 (7-37). Cuando este análogo del Ejemplo 20 se alinea con GLP-1 natural, el aminoácido en la posición en el análogo que se corresponde, de acuerdo con el alineamiento, con la posición 8 en GLP-1 natural es Aib, el aminoácido en la posición en el análogo que se corresponde con la posición 22 en GLP-1 natural es E, el aminoácido en la posición en el análogo que se corresponde con la posición 26 en GLP-1 natural es R, el aminoácido en la posición en el análogo que se corresponde con la posición 27 en GLP-1 natural es K y el aminoácido en la posición en el análogo que se corresponde con la posición 34 en GLP-1 natural es R. Todos los demás aminoácidos en ese análogo son idénticos a los aminoácidos correspondientes en GLP-1 natural.

45 A modo de otro ejemplo, el análogo de GLP-1 que se incorpora en el derivado del Ejemplo 2 en el presente documento, se puede denominar (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41K) GLP-1 (7-37). Esto ha de entenderse de manera similar a como se ha descrito anteriormente para los aminoácidos en esas posiciones en el análogo que se corresponden con las posiciones 8, 22, 26 y 34 de GLP-1 natural, es decir, como un tipo de sustituciones, en comparación con GLP-1 natural. Las designaciones posteriores han de entenderse como un tipo de adiciones C-terminales, en comparación con GLP-1 natural. Por ejemplo, 38G se refiere al aminoácido G que se encuentra en el extremo C-terminal del péptido, en la posición siguiente a la posición que corresponde a la posición 37 en GLP-1 natural, cuando el análogo se alinea con GLP-1 natural. Y después en la siguiente posición de forma C-terminal también sigue una G en la posición en el análogo que correspondería a la posición 39 de GLP-1 natural; y una S en la posición posterior de

forma C-terminal en la posición en el análogo que correspondería a la posición 40 de GLP-1 natural; y por último una K en la posición que correspondería a la posición 41 de GLP-1 natural.

La fórmula I general, ha de entenderse de una manera similar.

5 Los análogos "que comprenden" ciertos cambios especificados pueden comprender cambios adicionales, en comparación con SEQ ID NO: 1. En una realización particular, el análogo "tiene" los cambios especificados.

Como se desprende de los ejemplos anteriores, los residuos de aminoácidos se pueden identificar por su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres formas son totalmente equivalentes.

10 Las expresiones "una posición equivalente a" o "posición correspondiente" se pueden utilizar para caracterizar el sitio de cambio en una secuencia de una variante de GLP-1 (7-37), haciendo referencia a una secuencia de referencia, tal como GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) natural. Posiciones equivalentes o correspondientes, así como el número de cambios, se deducen fácilmente, por ejemplo, mediante simple escritura a mano e inspección visual; y/o se puede emplear un programa convencional de alineamiento de proteínas o péptidos, tal como "align", que se basa en un algoritmo de Needleman-Wunsch. Este algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453 y el programa align de Myers y W. Miller en "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17. Para el alineamiento, se puede utilizar la matriz de puntuación por defecto BLOSUM62 y la matriz de identidad por defecto y la penalización por el primer residuo en un hueco se puede fijar en -12 o preferiblemente en -10 y las penalizaciones por residuos adicionales en un hueco en -2 o preferiblemente en -0,5.

20 Se ha insertado a continuación un ejemplo de tal alineamiento, en el que la secuencia nº 1 es SEQ ID NO: 1 y la secuencia nº 2 es el análogo (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) de la misma:

nº de secuencias alineadas: 2

nº 1: 1

nº 2: 2

nº de matriz: EBLOSUM62

25 valor de la penalización por hueco: 10,0

valor de la penalización por extensión: 0,5

valor de la longitud: 37

nº de identidades: 27/37 (73,0%)

nº de similitudes: 29/37 (78,4%)

30 nº de huecos: 6/37 (16,2%)

nº de la puntuación: 143,0

```

1          1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRG----- 31
          |.|||||:|||||:|||||:|||||
2          1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRGSSGAPK 37
    
```

35 Cuando se añade 6 a los números de posición que se muestran en este alineamiento (es decir, a "1" y "31" en la secuencia 1 y a "1" y "37" en la secuencia 2) se obtiene la numeración de la posición, tal como se usa en esta memoria. Por ejemplo, en la secuencia 1 (que es idéntica a SEQ ID NO: 1), el aminoácido N-terminal (H) tiene el número de posición 7 y el aminoácido C-terminal (G) tiene el número 37. En cuanto a la secuencia 2, el aminoácido N-terminal (H) tiene el número 7 y el aminoácido C-terminal (K) tiene el número 43.

40 En caso de que residuos de aminoácidos específicos o similares sin codón de una letra (como Aib) estén incluidos en la secuencia, estos pueden, con fines de alineamiento, estar sustituidos con, por ejemplo, X, como se muestra en el alineamiento anterior. Si se desea, X se puede corregir manualmente más adelante.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de lo que se puede deducir del alineamiento anterior:

Como un ejemplo se puede inferir que la secuencia 2 tiene 10 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia 1 (a saber, en todas aquellas posiciones en las que un punto ("."), dos puntos (":") o un guión horizontal ("-") se muestren en el alineamiento).

45 Como otro ejemplo, se puede inferir que, por ejemplo, la secuencia nº 2 comprende 38S, ya que tiene una S en la

posición que se corresponde de acuerdo con el alineamiento, con la posición 38 en la secuencia de referencia (secuencia 1, SEQ ID NO: 1).

Y del mismo modo, todos los otros cambios en la secuencia 2, en comparación con la secuencia 1, se pueden deducir del alineamiento.

- 5 El término "péptido", tal y como se emplea por ejemplo, en el contexto de los análogos de GLP-1 de los derivados de la invención, se refiere a un compuesto que comprende una serie de aminoácidos interconectados por enlaces amida (o péptido).

Los péptidos de la invención comprenden al menos i) 31, ii) 32, iii) 33, iv) 34, v) 35, vi) 36 o vii) 37 aminoácidos.

En realizaciones particulares, el péptido se compone de i) 31, ii) 32, iii) 33, iv) 34, v) 35, vi) 36 o vii) 37 aminoácidos.

- 10 En realizaciones particulares adicionales, el péptido consiste en i) 31, ii) 32, iii) 33, iv) 34, v) 35, vi) 36 o vii) 37 aminoácidos.

En una realización aún más particular, el péptido consiste en aminoácidos interconectados por enlaces peptídicos.

Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo amino y un grupo ácido carboxílico y, opcionalmente, uno o varios grupos, referidos frecuentemente como cadena lateral.

- 15 El término "aminoácido" incluye aminoácidos proteogénicos (o naturales) (entre los que se encuentran los 20 aminoácidos estándar), así como aminoácidos no proteogénicos (o no naturales). Los aminoácidos proteogénicos son aquellos que se incorporan naturalmente en las proteínas. Los aminoácidos estándar son aquellos codificados por el código genético. Los aminoácidos no proteogénicos o bien no se encuentran en las proteínas o no son producidos por la maquinaria celular convencional (por ejemplo, se pueden haber sometido a una modificación post-traducciona). Ejemplos no limitantes de aminoácidos no proteogénicos son Aib (ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico o ácido 2-aminoisobutírico),  
20 desamino-histidina (nombre alternativo ácido imidazopropiónico o ácido 3-(imidazol-5-il)propanoico, abreviado Imp), así como los isómeros D de los aminoácidos proteogénicos.

En lo que sigue, todos los aminoácidos del péptido GLP-1 para los que no se indica el isómero óptico, se entiende en el sentido de isómero L (a menos que se especifique lo contrario).

- 25 Los derivados y análogos de GLP-1 de la invención tienen actividad de GLP-1. Este término se refiere a la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una vía de transducción de señal que resulta en una acción insulínica u otros efectos fisiológicos, tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, los análogos y los derivados de la invención se pueden someter a ensayo para estudiar la actividad de GLP-1 usando los ensayos descritos en los Ejemplos 35, 36, 38 o 39 en el presente documento.

### 30 **Derivados de GLP-1**

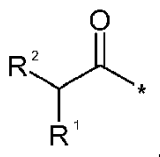
El término "derivado", tal como se usa en el presente documento en el contexto de un péptido o análogo de GLP-1, significa un péptido GLP-1 modificado químicamente, en el que uno o varios sustituyentes se han fijado covalentemente al péptido. El sustituyente también se puede denominar cadena lateral. En una realización particular, la cadena lateral de los derivados de la invención tiene una estructura ramificada con dos piernas.

- 35 En una realización particular, la cadena lateral es capaz de formar complejos no covalentes con albúmina, promoviendo con ello la circulación del derivado con la corriente sanguínea y teniendo también el efecto de prolongar el tiempo de acción del derivado, debido al hecho de que el complejo de derivado de GLP-1 y albúmina solo se desintegra lentamente para liberar el ingrediente farmacéutico activo. Por lo tanto, el sustituyente o la cadena lateral, como un todo, se conoce preferiblemente como resto que se une a la albúmina.

- 40 En otra realización particular, el resto que se une a la albúmina comprende una porción que es particularmente relevante para la unión a la albúmina y, por lo tanto, para la acción prolongada, cuya porción en consecuencia se puede denominar un resto de acción prolongada. El resto de acción prolongada puede estar cerca, preferiblemente en el extremo terminal (o distal o libre) del resto que se une a la albúmina, en relación con su punto de fijación al péptido. El resto que se une a la albúmina se fija al péptido mediante la acilación de un residuo de lisina del péptido, en particular, mediante la acilación con el grupo amino  $\epsilon$  del residuo de lisina.

Los derivados ramificados de la invención comprenden un primer y un segundo resto de acción prolongada de fórmula Chem. 1:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-^*$  o Chem. 1 a:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-^*$ ; el cual también puede ser denominado diácido C20 o diácido C22, respectivamente.

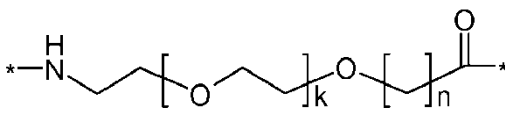
- 50 En una realización aún más particular, el resto que se une a la albúmina comprende una porción entre el resto de acción prolongada y el punto de fijación al péptido, en donde la porción puede denominarse un enlazador, resto enlazador, espaciador o similares. Los derivados ramificados de la invención comprenden un enlazador bivalente bis-amino o ramificado de fórmula Chem. 2:



en la que  $R^1$  es  $-(CH_2)_q-NH^*$  en donde  $q$  es un número entero en el intervalo de 0-5,  $R^2$  es  $-(CH_2)_w-NH^*$  en donde  $w$  es un número entero en el intervalo de 0-5, con la condición de que cuando  $w$  es 0,  $q$  es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando  $q$  es 0,  $w$  es un número entero en el intervalo de 1-5.

- 5 En una realización particular, cuando  $q = 4$  y  $w = 0$ , Chem. 2 representa un radical-bis amino de Lys, que también se puede denominar eps-Lys(Bis), en donde eps representa épsilon, que a su vez se refiere al hecho de que el átomo C en la ramificación  $R^1$  de Chem. 2 al que está unido el grupo  $NH^*$ , se define como el átomo  $\epsilon$ . Asimismo, cuando  $w = 4$  y  $q = 0$ , Chem. 2 representa también eps-Lys(Bis).

- 10 En una realización particular, el enlazador ramificado está fijado al grupo amino épsilon de un residuo de Lys en el péptido GLP-1 en su extremo  $CO^*$ , bajo la formación de un enlace amida y a cada uno del primer y segundo resto de acción prolongada en cada uno de sus extremos  $NH^*$ , respectivamente, a través de un enlazador adicional que comprende un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:



- 15 en la que  $k$  es un número entero en el intervalo de 1-15 y  $n$  es un número entero en el intervalo de 1-5 y, opcionalmente, uno o varios elementos adicionales de enlazador, también bajo de la formación de enlaces amida.

En una realización particular, cuando  $k = 1$  y  $n = 1$ , el elemento\_1 de Chem. 3 se puede designar OEG o un di-radical de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico.

Estos son ejemplos adicionales no limitantes de realizaciones particulares del grupo del elemento\_1 de Chem. 3:

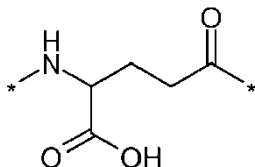
- 20 Cuando  $k = 3$  y  $n = 2$ , el elemento\_1 se puede designar dPEG4; cuando  $k = 5$  y  $n = 2$ , el elemento\_1 se puede designar dPEG6; cuando  $k = 11$  y  $n = 2$ , el elemento\_1 se puede designar dPEG12; y cuando  $k = 15$  y  $n = 2$ , el elemento\_1 se puede designar dPEG16.

- 25 Cada una de las dos cadenas de acilo comprende un resto de acción prolongada como se ha definido anteriormente, fijado a uno o al otro grupo  $NH^*$  del enlazador ramificado a través de un enlazador adicional, en cada una de las dos piernas. Los dos restos de acción prolongada y los dos enlazadores adicionales se pueden denominar primer y segundo resto de acción prolongada y primer y segundo enlazador adicional, respectivamente.

Cada uno de estos enlazadores adicionales comprende el elemento\_1 de tipo OEG de Chem.3. Pueden comprender este elemento más de una vez y pueden comprender elementos enlazadores adicionales, en varias combinaciones.

- 30 Cada vez que se dice que el enlazador adicional "comprende" un determinado elemento, puede contener además otro elemento enlazador, mientras que el término "incorpora" se entiende que significa lo mismo que "tiene" o "incluye solamente". Por lo tanto, un enlazador adicional que "incorpora" cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3 tiene solo cinco de esos elementos en su estructura.

En una realización particular, cada uno de los enlazadores adicionales del derivado puede comprender, independientemente, un elemento enlazador de elemento\_2, que es un di-radical de Glu de fórmula Chem. 4:



- 35 El di-radical Glu también se puede incluir una o varias veces. Se puede denominar gamma-Glu o brevemente gGlu, debido al hecho de que es el grupo gamma carboxi del aminoácido ácido glutámico el que aquí se utiliza para la conexión con otro elemento enlazador o con el grupo amino épsilon de lisina, como puede ser el caso.

- 40 En otras realizaciones adicionales en particular, cada uno de los enlazadores adicionales del derivado puede comprender, independientemente, uno o varios elementos enlazadores adicionales, tales como un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, que se puede designar Trx (para el ácido tranexámico) o un elemento\_4 de fórmula Chem. 6, que se puede



designar Inp (ácido isonipecótico).

Varias combinaciones particulares de elementos enlazadores se describen con más detalle a continuación en la sección titulada "Realizaciones particulares". La secuencia en la que se indican los elementos en esta memoria, es generalmente desde el extremo N-terminal al C-terminal.

- 5 Como se ha explicado anteriormente, los derivados de GLP-1 de la invención están ramificados con dos piernas, en donde cada una de las cuales se puede denominar en su totalidad restos que se unen a albúmina.

En una realización particular, los dos restos que se unen a albúmina (es decir, las dos piernas) son similares, preferiblemente sustancialmente idénticos o, lo más preferiblemente, idénticos.

- 10 En otra realización particular, los dos restos de acción prolongada son similares, preferiblemente sustancialmente idénticos o, lo más preferiblemente, idénticos.

En una realización aún más particular, los dos enlazadores adicionales son similares, preferiblemente sustancialmente idénticos o, lo más preferiblemente idénticos.

- 15 La expresión "sustancialmente idéntico" incluye diferencias en la identidad que son debidas a la formación de uno o varios ésteres y/o amidas; preferentemente la formación de uno o varios ésteres metílicos y amidas simples; más preferiblemente, la formación de no más de dos ésteres metílicos y/o amidas simples; o lo más preferiblemente la formación de no más de un éster metílico y/o una amida simple.

En el contexto de compuestos químicos tales como los restos que se unen a la albúmina, restos de acción prolongada y enlazadores, la similitud y/o la identidad se puede determinar usando cualquier programa informático y/o algoritmo adecuado, conocido en la técnica.

- 20 Por ejemplo, la similitud de dos restos de acción prolongada, dos enlazadores y/o dos cadenas laterales completas, se puede determinar adecuadamente usando huellas moleculares. Las huellas es un método matemático para representar una estructura química (véase, por ejemplo, Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger y Thomas Engel (compiladores), Wiley-VCH Verlag, 2003).

- 25 Ejemplos de huellas adecuadas incluyen, sin limitación, huellas UNITY, huellas MDL y/o huellas ECFP, tales como huellas ECFP\_6 (ECFP significa huellas de conectividad extendida).

En realizaciones particulares, los dos restos de acción prolongada, los dos enlazadores y/o las dos cadenas laterales completas se representan como a) huellas ECFP\_6; b) huellas UNITY; y/o c) huellas MDL.

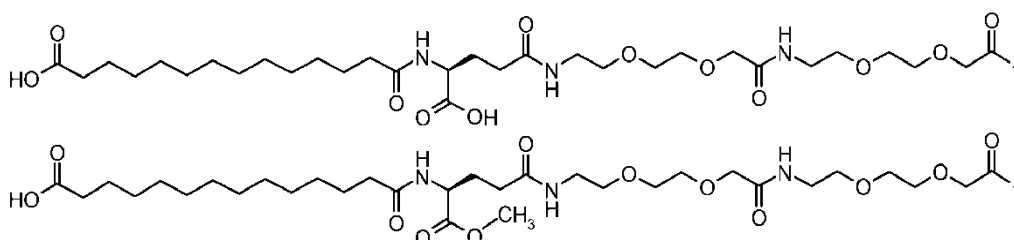
El coeficiente de Tanimoto se utiliza preferiblemente para el cálculo de la similitud de las dos huellas, ya sea si se emplea a), b) o c).

- 30 En realizaciones particulares, si se emplea a), b) o c), los dos restos de acción prolongada, los dos enlazadores y/o las dos cadenas laterales completas, respectivamente, tienen una similitud de al menos 0,5 (50%); preferiblemente al menos 0,6 (60%); más preferiblemente al menos 0,7 (70%) o al menos 0,8 (80%); incluso más preferiblemente al menos 0,9 (90%); o más preferiblemente al menos 0,99 (99%), tal como una similitud de 1,0 (100%).

- 35 Las huellas UNITY se pueden calcular utilizando el programa de SYBYL (disponible en Tripos, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144-2319 EE.UU.). Las huellas ECFP\_6 y MDL se pueden calcular usando el programa Pipeline Pilot (disponible en Accelrys Inc., 10188 Telesis Corte, Suite 100, San Diego, CA 92121, EE.UU.).

- 40 Para más detalles, véase por ejemplo, J. Chem. Inf. Model. 2008, 48, 542-549; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178; J. Med. Chem. 2004, 47, 2743-2749; J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754; así como SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide, Marzo 2008, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008 - ambas de Accelrys Software Inc., San Diego, US y las guías [http://www.tripos.com/tripos\\_resources/fileroot/pdfs/Unity\\_111408.pdf](http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf) y [http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL\\_072505.pdf](http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf).

Un ejemplo de un cálculo de similitud se inserta a continuación, en el que una cadena lateral completa conocida de un derivado conocido de GLP-1 se comparó con un éster metílico del mismo:



Con el uso de a) huellas ECFP\_6 la similitud es de 0,798, utilizando b) huellas UNITY la similitud es de 0,957; y con el uso de huellas MDL la similitud es de 0,905.

En el caso de dos cadenas laterales idénticas (restos que se unen a albúmina) el derivado se puede designar simétrico.

- 5 En realizaciones particulares, el coeficiente de similitud es al menos 0,80, preferiblemente al menos 0,85, más preferiblemente al menos 0,90, incluso más preferiblemente al menos 0,95 o más preferiblemente al menos 0,99.

10 Los derivados de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas que tienen la misma fórmula molecular y la secuencia de átomos unidos, pero que difieren solo en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio. La estereoisomería de los derivados ejemplificados de la invención se indica en la sección experimental, en los nombres así como en las estructuras, usando la nomenclatura convencional. Salvo que se indique lo contrario, la invención se refiere a todas las formas estereoisoméricas del derivado reivindicado.

15 La concentración en plasma de los derivados de GLP-1 de la invención se puede determinar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, LC-MS (cromatografía líquida con espectroscopia de masas) o inmunoensayos, tales como RIA (radioinmunoensayo, del inglés "Radio Immuno Assay"), ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas, del inglés "Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay") y LOCI (inmunoensayo luminiscente de canalización de oxígeno, del inglés "Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay"). Los protocolos generales para los ensayos de RIA y ELISA adecuados se encuentran, por ejemplo, en el documento WO 2009/030738, en las págs. 116-118. Un ensayo preferido es el ensayo LOCI, en donde LOCI se refiere al inmunoensayo luminiscente de canalización de oxígeno, que generalmente ha sido descrito para la determinación de la insulina por Poulsen y Jensen en Journal of Biomolecular Screening 2007, vol. 12, p. 240-247. Las perlas donantes se recubrieron con estreptavidina, mientras que las perlasceptoras se conjugaron con un anticuerpo monoclonal que reconocía un epítipo medio/C-terminal del péptido. Otro anticuerpo monoclonal, específico para el extremo N-terminal, estaba biotinilado. Los tres reactivos se combinaron con el analito y formaron un inmunocomplejo de dos sitios. La iluminación del complejo liberaba átomos de oxígeno singletes a partir de las perlas donantes, que se canalizaron en las perlasceptoras y provocaron una quimioluminiscencia que se midió en un lector de placas Envision. La cantidad de luz era proporcional a la concentración del compuesto.

#### **Sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable**

Los derivados, análogos y productos intermedios de la invención pueden estar en forma de una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable.

- 30 Las sales se forman, por ejemplo, mediante una reacción química entre una base y un ácido, por ejemplo:  $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ .

La sal puede ser una sal básica, una sal ácida o puede que no sea ninguna de las dos (es decir, una sal neutra). Las sales básicas producen iones hidróxido y las sales ácidas iones hidronio en agua.

- 35 Las sales de los derivados de la invención se pueden formar con cationes o aniones añadidos entre grupos aniónicos o catiónicos, respectivamente. Estos grupos pueden estar situados en el resto del péptido, y/o en la cadena lateral de los derivados de la invención.

40 Ejemplos no limitantes de grupos aniónicos de los derivados de la invención incluyen grupos carboxílicos libres en la cadena lateral, en su caso, así como en el resto del péptido. El resto del péptido incluye frecuentemente un grupo de ácido carboxílico libre en el extremo C-terminal y también puede incluir grupos carboxílicos libres en residuos de aminoácidos ácidos internos, tales como Asp y Glu.

Ejemplos no limitantes de grupos catiónicos en el resto del péptido incluyen el grupo amino libre en el extremo N-terminal, si está presente, así como cualquier grupo amino libre, de residuos de aminoácidos básicos internos, tales como His, Arg y Lys.

- 45 En una realización particular, los derivados y los análogos de la invención son sales básicas. Las sales, por ejemplo, se pueden formar entre grupos aniónicos en el resto del péptido y añadir cationes de sodio o de potasio.

El éster de los derivados de la invención se puede formar, por ejemplo, mediante la reacción de un grupo de ácido carboxílico libre con un alcohol o un fenol, lo que conduce a la sustitución de al menos un grupo hidroxilo por un grupo alcoxi o ariloxi.

- 50 La formación de un éster puede implicar el grupo carboxílico libre en el extremo C-terminal del péptido, y/o cualquier grupo carboxílico libre en la cadena lateral.

La amida de los derivados de la invención se puede formar, por ejemplo, mediante la reacción de un grupo de ácido carboxílico libre con una amina o una amina sustituida, o mediante la reacción de un grupo amino libre o sustituido con un ácido carboxílico.

La formación de amidas puede implicar el grupo carboxílico libre en el extremo C-terminal del péptido, cualquier grupo carboxílico libre en la cadena lateral, el grupo amino libre en el extremo N-terminal del péptido, y/o cualquier grupo amino libre o sustituido del péptido, en el péptido y/o en la cadena lateral.

- 5 En una realización particular, el péptido o el derivado se encuentra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización particular, el derivado está en forma de una amida farmacéuticamente aceptable, preferiblemente con un grupo amida en el extremo C-terminal del péptido. En una realización aún más particular, el péptido o el derivado está en forma de un éster farmacéuticamente aceptable.

### PROPIEDADES FUNCIONALES

- 10 En una realización particular, los derivados de la invención tienen una semivida muy larga y al mismo tiempo una potencia muy buena *in vitro* e *in vivo*, que los hace potencialmente adecuados para administrarlos una vez al mes.

- 15 Por lo tanto, en un primer aspecto funcional, los derivados de la invención tienen una buena potencia. Además o alternativamente, en un segundo aspecto, se unen muy bien al receptor de GLP-1, por ejemplo, a una concentración elevada de albúmina. Preferiblemente son totalmente agonistas del receptor de GLP-1 como se refleja por su capacidad para unirse fuertemente al receptor de GLP-1 en combinación con la capacidad para activar el receptor. Además o alternativamente, en un tercer aspecto funcional, han mejorado las propiedades farmacocinéticas.

#### Actividad biológica - potencia *in vitro*

De acuerdo con el primer aspecto funcional, los derivados de la invención, así como los péptidos constituyentes de GLP-1 como tales, son biológicamente activos o potentes.

- 20 En una realización particular, la potencia y/o la actividad se refiere a la potencia *in vitro*, es decir, el rendimiento en un ensayo de receptor de GLP-1 funcional, más en particular, a la capacidad de activar el receptor de GLP-1 humano.

La potencia *in vitro* se puede determinar, por ejemplo, en un medio que contiene membranas que expresan el receptor de GLP-1 humano, y/o en un ensayo con células completas que expresan el receptor de GLP-1 humano.

- 25 Por ejemplo, la respuesta del receptor de GLP-1 humano se puede medir en un ensayo de gen informador, por ejemplo, en una línea de células BHK transfectadas de forma estable que expresa el receptor de GLP-1 humano y contiene el ADN para el elemento de respuesta de AMPc (CRE) acoplado a un promotor y el gen de la luciferasa de luciérnaga (CRE luciferasa). Cuando se produce el AMPc como resultado de la activación del receptor de GLP-1, esto a su vez da como resultado que la luciferasa se exprese. La luciferasa se puede determinar mediante la adición de luciferina, la cual se convierte en oxiluciferina a través de la enzima y produce bioluminiscencia, la cual se mide y es una medida de la potencia *in vitro*. Un ejemplo no limitante de un ensayo de este tipo se describe en el Ejemplo 35.

- 30 La expresión concentración media eficaz máxima (CE<sub>50</sub>) se refiere generalmente a la concentración que induce una respuesta a mitad de camino entre la línea base y el máximo, haciendo referencia a la curva de respuesta a la dosis. La CE<sub>50</sub> se utiliza como una medida de la potencia de un compuesto y representa la concentración con la que se observa un 50% de su efecto máximo.

- 35 La potencia *in vitro* de los derivados de la invención se puede determinar como se ha descrito anteriormente y determinar la CE<sub>50</sub> del derivado en cuestión. Cuanto menor sea el valor de CE<sub>50</sub>, mejor será la potencia.

En una realización particular, los derivados de la invención son muy potentes, a pesar del hecho de que tienen semividas muy largas. En una realización particular, el derivado de la invención tiene una potencia *in vitro* determinada utilizando el método del Ejemplo 35, correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 300 pM o inferior.

#### Actividad biológica - farmacología *in vivo*

- 40 En otra realización particular, los derivados de la invención, así como los péptidos constituyentes de GLP-1 como tales, son potentes *in vivo*, lo que se puede determinar como se conoce en la técnica en cualquier modelo animal adecuado, así como en ensayos clínicos.

- 45 El ratón db/db diabético es un ejemplo de un modelo animal adecuado y el efecto reductor de la glucosa en sangre y/o del peso corporal se pueden determinar en tales ratones *in vivo*, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 38. En una realización particular, los derivados de la invención son capaces de disminuir la glucosa en sangre y el peso corporal en ratones db/db durante al menos hasta 96 horas.

El cerdo LYD es otro ejemplo de un modelo animal adecuado y la reducción de la ingesta de alimentos se puede determinar en un estudio PD en tales cerdos en vivo, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 39.

- 50 En una realización particular, los derivados de la invención son muy potentes *in vivo* y durante un largo tiempo, lo cual se evidencia por los resultados que se encuentran en la parte experimental y también a los que se hace referencia en la sección titulada "Realizaciones particulares".

**Actividad biológica - unión del receptor *in vitro***

De acuerdo con el segundo aspecto funcional, los derivados de la invención, así como los péptidos constituyentes de GLP-1 como tales se unen muy bien al receptor de GLP-1, por ejemplo, a una concentración elevada de albúmina. Esto se puede determinar como se describe en el Ejemplo 36.

- 5 En general, la unión al receptor de GLP-1 a una concentración baja de albúmina debe lo mejor posible, lo que corresponde a un valor de  $CI_{50}$  bajo.

El valor de  $CI_{50}$  a una concentración alta de albúmina refleja la influencia de la seroalbúmina sobre la unión del derivado con el receptor de GLP-1. Como es sabido, los derivados de GLP-1 se pueden unir a la seroalbúmina y, si este es el caso, entonces el valor de  $CI_{50}$  a una seroalbúmina elevada, será más alto que el valor de  $CI_{50}$  con menos albúmina.

- 10 Un aumento del valor de  $CI_{50}$  con seroalbúmina elevada representa una disminución de la una unión al receptor de GLP-1, causada porque la unión a la seroalbúmina compite con la unión al receptor de GLP-1.

En una realización particular, los derivados de la invención se unen muy bien con el receptor de GLP-1 a una concentración baja de albúmina, pero también se unen muy bien a una concentración elevada de albúmina.

- 15 A modo de ejemplo, en una realización particular, la afinidad de la unión al receptor de GLP-1 ( $CI_{50}$ ) de los derivados de la invención en presencia de 2,0% de HSA (albúmina alta) es de 300 nM o inferior.

**Perfil farmacocinético**

De acuerdo con el tercer aspecto funcional, los derivados de la invención tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como un aumento de la semivida terminal, y/o una disminución del aclaramiento.

- 20 El aumento de la semivida terminal y/o la disminución del aclaramiento significa que el compuesto en cuestión se elimina más lentamente del cuerpo. Para los derivados de la invención esto implica una duración prolongada del efecto farmacológico.

Las propiedades farmacocinéticas de los derivados de la invención se pueden determinar adecuadamente *in vivo* en estudios farmacocinéticos (PK). Tales estudios se llevan a cabo para evaluar cómo se absorben, distribuyen y se eliminan en el cuerpo los compuestos farmacéuticos y cómo afectan esos procesos a la concentración del compuesto en el cuerpo, en el transcurso del tiempo.

- 25

En el descubrimiento y la fase preclínica del desarrollo de fármacos farmacéuticos, los modelos animales tales como ratón, rata, mono, perro o cerdo se pueden utilizar para realizar esta caracterización. Cualquiera de estos modelos se puede utilizar para someter a ensayo las propiedades farmacocinéticas de los derivados de la invención.

- 30 En esos estudios, a los animales se les administra típicamente una dosis única del fármaco, ya sea por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.) o por vía oral (p.o.) en una formulación relevante. Se toman muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación y las muestras se analizan para estudiar la concentración del fármaco con un ensayo cuantitativo relevante. Basándose en estas mediciones, se representan gráficamente los perfiles de tiempo-concentración en plasma para el compuesto de estudio y se realiza un análisis farmacocinético de los datos denominado no compartimentalizado.

- 35 Para la mayoría de los compuestos, la parte terminal de los perfiles de concentración-plasma será lineal cuando se represente en un gráfico semilogarítmico, lo que refleja que después de la absorción y la distribución inicial, el fármaco se elimina del cuerpo con una tasa fraccional constante. La tasa ( $\lambda_Z$  o  $\lambda_z$ ) es igual a menos la pendiente de la parte terminal del gráfico. A partir de esta tasa, también se puede calcular una semivida terminal, como  $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$  (véase, por ejemplo, Johan Gabrielsson y Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 3ª ed., Swedish Pharmaceutical Press, Estocolmo (2000)).
- 40

El aclaramiento se puede determinar después de una administración i.v. y se define como la dosis (D) dividida por el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática frente al perfil de tiempo (Rowland, M y Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3ª edición, 1995 Williams Wilkins).

- 45 La estimación de la semivida terminal y/o el aclaramiento es relevante para la evaluación de los regímenes de dosificación y un parámetro importante en el desarrollo de fármacos, en la evaluación de nuevos compuestos de fármacos.

**Perfil farmacocinético - semivida *in vivo* en cerdos enanos**

De acuerdo con el tercer aspecto funcional, los derivados de la invención han mejorado las propiedades farmacocinéticas.

- 50 En una realización particular, las propiedades farmacocinéticas se pueden determinar como la semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v., por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 37 en el presente documento.

En una realización particular, los derivados de la invención tienen una excelente semivida terminal en cerdos enanos que los hace adecuados para la administración una vez al mes. En una realización particular, la semivida terminal de los derivados de la invención en cerdos enanos después de una administración i.v., es de al menos 100 horas.

5 Realizaciones particulares adicionales de los derivados de la invención se describen en la sección titulada "Realizaciones particulares" antes de la sección experimental.

## PROCESOS DE PRODUCCIÓN

La producción de péptidos de tipo GLP-1 (7-37) y análogos de GLP-1 es bien conocida en la técnica.

10 El resto GLP-1 de los derivados de la invención (o sus fragmentos) se puede producir, por ejemplo, mediante síntesis clásica de péptidos, por ejemplo, síntesis de péptidos en fase sólida usando química t-Boc o Fmoc u otras técnicas bien establecidas, véase, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000 y "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", compilado por W.C. Chan y P.D. White, Oxford University Press, 2000.

15 Además, o alternativamente, se pueden producir por métodos recombinantes, a saber, cultivando una célula hospedadora que contiene una secuencia de ADN que codifica el análogo y es capaz de expresar el péptido en un medio nutriente adecuado, en condiciones que permiten la expresión del péptido. Ejemplos no limitantes de células hospedadoras adecuadas para la expresión de estos péptidos son: Escherichia coli, Saccharomyces cerevisiae, así como líneas celulares BHK o CHO de mamífero.

20 Los derivados de la invención que incluyen aminoácidos no naturales y/o un mimético monopéptido o dipéptido fijado covalentemente al extremo N-terminal, por ejemplo, se pueden producir como se describe en la parte experimental. O, véase, por ejemplo, Hodgson et al.: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", Chemical Society Reviews, vol. 33, nº 7 (2004), págs. 422-430; y el documento WO 2009/083549 A1 titulado "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues".

Ejemplos específicos de métodos de preparación de una serie de los derivados de la invención, se incluyen en la parte experimental.

## 25 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de la invención o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones se pueden preparar como se conoce en la técnica.

30 El término "excipiente" se refiere en sentido amplio a cualquier componente que no sea el o los ingredientes activos terapéuticos. El excipiente puede ser una sustancia inerte, una sustancia inactiva y/o una sustancia que no es medicinalmente activa.

El excipiente puede servir para varios fines, por ejemplo, como un portador, vehículo, diluyente, ayuda para la formación de comprimidos y/o para mejorar la administración y/o la absorción de la sustancia activa.

35 La formulación de ingredientes farmacéuticamente activos con diversos excipientes se conoce en la técnica, véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (por ejemplo, la edición 19ª (1995) y cualquier edición posterior).

Ejemplos no limitantes de excipientes son: disolventes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes reguladores de la tonicidad, agentes quelantes y estabilizadores.

40 Los ejemplos de formulaciones incluyen formulaciones líquidas, es decir, formulaciones acuosas que comprenden agua. Una formulación líquida puede ser una solución o una suspensión. Una formulación acuosa comprende típicamente al menos 50% p/p de agua, o al menos 60%, 70%, 80% o incluso al menos 90% p/p de agua.

Alternativamente, una composición farmacéutica puede ser una formulación sólida, por ejemplo, una composición liofilizada o secada por pulverización, que se puede utilizar tal cual, o a la que el médico o el paciente añaden disolventes y/o diluyentes antes del uso.

45 El pH en una formulación acuosa puede tener cualquier valor entre pH 3 y pH 10, por ejemplo, desde aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5; o desde aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0.

50 Una composición farmacéutica puede comprender un tampón. El tampón se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato disódico, fosfato sódico y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico y mezclas de los mismos.

Una composición farmacéutica puede comprender un conservante. El conservante se puede seleccionar, por ejemplo,

a partir de fenol, o-cresol, m-cresol, p-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, p-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, alcohol bencílico, clorobutanol y tiomerosal, bronopol, ácido benzoico, imidurea, clorohexidina, deshidroacetato de sodio, clorocresol, p-hidroxibenzoato de etilo, cloruro de bencetonio, clorfenesina (3p-clorofenoxipropano-1,2-diol) y mezclas de los mismos. El conservante puede estar presente en una concentración de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml. Una composición farmacéutica puede comprender un agente isotónico. El agente isotónico se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de una sal (por ejemplo, cloruro de sodio), un azúcar o alcohol de azúcar, un aminoácido (por ejemplo, glicina, histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un alditol (por ejemplo, glicerol (glicerina), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol) polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) y mezclas de los mismos. Se puede utilizar cualquier azúcar tal como mono-, di- o polisacáridos, o glucanos hidrosolubles, incluyendo por ejemplo, fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, HPCD alfa y beta, almidón soluble, hidroxietil almidón y carboximetilcelulosa-Na. Alcohol de azúcar se define como un hidrocarburo C4-C8 que tiene al menos un grupo -OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitól. En una realización, el alcohol de azúcar es manitol.

Una composición farmacéutica puede comprender un agente quelante. El agente quelante se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de sales de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico y ácido aspártico y mezclas de los mismos.

Una composición farmacéutica puede comprender un estabilizador. El estabilizador puede ser, por ejemplo, uno o varios inhibidores de la oxidación, inhibidores de la agregación, tensioactivos y/o uno o varios inhibidores de proteasas. Ejemplos no limitantes de estos varios tipos de inhibidores se describen a continuación.

La expresión "formación de agregados" se refiere a una interacción física entre las moléculas de polipéptido, lo que da como resultado la formación de oligómeros, que pueden permanecer solubles, o grandes agregados visibles que precipitan desde la solución. La formación de agregados a través de un polipéptido durante el almacenamiento de una composición farmacéutica líquida, puede afectar adversamente a la actividad biológica de ese polipéptido, proporcionando como resultado la pérdida de eficacia terapéutica de la composición farmacéutica. Además, la formación de agregados puede causar otros problemas, tales como el bloqueo de tubos, membranas o bombas, cuando la composición farmacéutica que contiene el polipéptido se administra utilizando un sistema de infusión.

Una composición farmacéutica puede comprender una cantidad de una base de aminoácidos suficiente para disminuir la formación de agregados del polipéptido durante el almacenamiento de la composición. La expresión "base de aminoácidos" se refiere a uno o a varios aminoácidos (tales como metionina, histidina, imidazol, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), o análogos de los mismos. Cualquier aminoácido puede estar presente ya sea en su forma de base libre o en su forma de sal. Cualquier estereoisómero (es decir, L, D, o una mezcla de los mismos) de la base de aminoácidos puede estar presente.

La metionina (u otros aminoácidos sulfúricos o análogos de aminoácidos) se puede añadir para inhibir la oxidación de residuos de metionina a sulfóxido de metionina, cuando el polipéptido que actúa como agente terapéutico es un polipéptido que comprende al menos un residuo de metionina susceptible a tal oxidación. Se puede emplear cualquier estereoisómero de metionina (L o D) o combinaciones de los mismos.

Una composición farmacéutica puede comprender un estabilizador seleccionado a partir de polímeros de peso molecular elevado o compuestos de peso molecular bajo. El estabilizador se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de polietilenglicol (por ejemplo, PEG 3350), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona, carboxi/hidroxixelulosa o derivados de los mismos (por ejemplo, HPC, HPC-SL, HPC-L y HPMC), ciclodextrinas, sustancias que contienen azufre tales como monotioglicerol, ácido tioglicólico y 2-metiltoetanol y diferentes sales (por ejemplo, cloruro de sodio). Una composición farmacéutica puede comprender agentes estabilizantes adicionales, tales como, pero no limitados a, metionina y EDTA, que protegen al polipéptido frente a una oxidación de la metionina y un tensioactivo no iónico, que protege al polipéptido frente a una agregación asociada con la congelación-descongelación o el cizallamiento mecánico.

Una composición farmacéutica puede comprender uno o varios tensioactivos. El término "tensioactivo" se refiere a cualquier molécula o ion que se compone de una parte soluble en agua (hidrófila) y una parte soluble en grasa (lipófila). El tensioactivo se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y/o tensioactivos de ion híbrido.

Una composición farmacéutica puede comprender uno o varios inhibidores de proteasas, tales como, por ejemplo, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y/o benzamidinaHCl.

Los ingredientes adicionales, opcionales de una composición farmacéutica incluyen, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, antioxidantes, agentes de carga, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina sérica humana, gelatina) y/o un ion híbrido (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina e histidina).

Aún más, una composición farmacéutica se puede formular tal y como se conoce en la técnica de formulaciones orales de compuestos insulíntricos, por ejemplo, utilizando una cualquiera o varias de las formulaciones descritas en el

documento WO 2008/145728.

Una dosis administrada puede contener de 0,1 mg-100 mg del derivado, de 1-100 mg del derivado o de 1-50 mg del derivado.

5 El derivado se puede administrar en forma de una composición farmacéutica. Se puede administrar a un paciente que lo requiere en varios sitios, por ejemplo, en sitios tópicos, tales como la piel o sitios de la mucosa; en sitios en los que se evita una absorción, tales como en una arteria, en una vena o en el corazón; y en sitios que implican una absorción, tales como en la piel, debajo la piel, en un músculo o en el abdomen.

10 La vía de administración puede ser, por ejemplo, lingual; sublingual; bucal; en la boca; oral; en el estómago; en el intestino; nasal; pulmonar, tal como a través de los bronquiolos, los alvéolos o una combinación de los mismos; parenteral, epidérmica; dérmica; transdérmica; conjuntival; uretral; vaginal; rectal; y/u ocular. Una composición puede ser una composición oral y la vía de administración es por vía oral.

15 Una composición se puede administrar en varias formas de dosificación, por ejemplo, como una solución; una suspensión; una emulsión; una microemulsión; emulsiones múltiples; una espuma; un ungüento; una pasta; una tirita; una pomada; un comprimido; un comprimido recubierto; una goma de mascar; un enjuague; una cápsula, tal como cápsulas de gelatina dura o blanda; un supositorio; una cápsula rectal; gotas; un gel; una pulverización; un polvo; un aerosol; un inhalante; gotas para los ojos; una pomada oftálmica; un enjuague oftálmico; un pesario vaginal; un anillo vaginal; una pomada vaginal; una solución para inyección; una solución de transformación *in situ*, tal como un gelificado *in situ*, sedimentación, precipitación y cristalización *in situ*; una solución para infusión; o como un implante.

Una composición puede ser un comprimido, opcionalmente recubierto, una cápsula o una goma de mascar.

20 Una composición se puede preparar además en un sistema portador de fármacos o de administración de fármacos, por ejemplo, con el fin de mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad y/o la solubilidad. En una realización particular, una composición se puede fijar a tal sistema a través de interacciones covalentes, hidrófobas y/o electrostáticas. Los fines de tal preparación pueden ser, por ejemplo, disminuir los efectos adversos, conseguir una cronoterapia y/o mejorar el cumplimiento del paciente.

25 Una composición también se puede emplear en la formulación de sistemas de administración de fármacos de tipo controlada, sostenida, de acción retardada, retrasada y/o de liberación lenta.

La administración parenteral se puede realizar mediante una inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa de tipo pluma, o por medio de una bomba de infusión.

30 Una composición se puede administrar por vía nasal en forma de una solución, una suspensión o un polvo; o se puede administrar por vía pulmonar en forma de una pulverización líquida o en polvo.

La administración transdérmica es otra opción adicional, por ejemplo, mediante una inyección sin aguja, a partir de un parche tal como un parche iontoforético, o por medio de una vía transmucosal, por ejemplo, por vía bucal.

35 Una composición puede ser una formulación estabilizada. La expresión "formulación estabilizada" se refiere a una formulación con una estabilidad física y/o química incrementadas, preferiblemente ambas. En general, una formulación debe ser estable durante el uso y el almacenamiento (de conformidad con el uso recomendado y las condiciones de almacenamiento) hasta que se alcanza la fecha de caducidad.

40 La expresión "estabilidad física" se refiere a la tendencia del polipéptido a formar agregados biológicamente inactivos y/o insolubles, como resultado de una exposición a estrés termomecánico y/o una interacción con interfases y superficies desestabilizantes (tales como superficies hidrofóbicas). La estabilidad física de una formulación de polipéptido acuoso se puede evaluar por medio de una inspección visual y/o por mediciones de la turbidez después de la exposición a un estrés mecánico/físico (por ejemplo, agitación) a diferentes temperaturas, durante diversos períodos de tiempo. Alternativamente, la estabilidad física se puede evaluar usando un agente espectroscópico o una sonda del estado conformacional del polipéptido, tal como por ejemplo, sondas de tioflavina T o "parche hidrófobo".

45 La expresión "estabilidad química" se refiere a cambios químicos (en particular covalentes) en la estructura del polipéptido, que conducen a la formación de productos de degradación química, que tienen potencialmente una potencia biológica reducida y/o un aumento del efecto inmunogénico, en comparación con el polipéptido intacto. La estabilidad química se puede evaluar midiendo la cantidad de productos de degradación química en varios puntos de tiempo, después de la exposición a diferentes condiciones ambientales, por ejemplo, mediante SEC-HPLC y/o RP-HPLC.

50 El tratamiento con un derivado de acuerdo con la presente invención también se puede combinar con una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales, por ejemplo, seleccionadas a partir de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones resultantes o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos resultantes o asociados con la obesidad. Ejemplos de estas sustancias farmacológi-

- 5 camente activas son: insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glu-  
cagón, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación  
de la gluconeogénesis y/o la glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el  
metabolismo de los lípidos, tales como agentes antihiperlipidémicos como los inhibidores de HMG CoA (estatinas),  
10 polipéptidos inhibidores gástricos (análogos de GIP), compuestos que reducen la ingesta de alimento, agonistas de  
RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ ; colestiramina, colestipol,  
clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida;  $\beta$ -blo-  
queantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima con-  
vertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril,  
15 bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y  
verapamil y  $\alpha$ -bloqueantes tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito  
regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de PYY, agonistas del receptor  
Y2, agonistas del receptor Y4, agonistas del receptor mixto Y2/Y4, agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas  
de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), an-  
tagonistas de CRF BP (proteína que se une al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas  
de  $\beta$ 3, oxintomodulina y análogos, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH  
(hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de sero-  
tonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgi-  
cos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, factor de crecimiento de fibroblastos 21 (EGF-21), an-  
tagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de  
20 TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína de desacoplamiento 2 o 3), agonistas  
de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor  
retinoide X),  $\beta$  agonistas de TR; antagonistas de histamina H3, agonistas o antagonistas del polipéptido inhibidor  
gástrico (análogos de GIP), gastrina y análogos de gastrina.
- 25 El tratamiento con un derivado de acuerdo con esta invención también se puede combinar con una cirugía que influye  
en los niveles de glucosa y/o la homeostasis de lípidos, tal como la banda gástrica o derivación gástrica

#### INDICACIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también se refiere a un derivado de la invención, para uso como un medicamento.

En realizaciones particulares, el derivado de la invención se puede usar para los siguientes tratamientos médicos:

- 30 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2,  
tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la  
edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de  
35 tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere  
insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2  
que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la  
función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  
40  $\beta$ ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enferme-  
dad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante  
una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de  
45 saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la ad-  
ministración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico;  
aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la  
osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neu-  
ropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 50 (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los  
lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción  
de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un  
ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 55 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto  
de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cere-  
bral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad



arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

5 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;

10 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;

15 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

(xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;

(xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o

20 (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

En una realización particular, la indicación se selecciona a partir del grupo que consiste en (i)-(xiv), tal como las indicaciones (i)-(viii), (x)-(xiii) y/o (xiv) y se refiere de un modo u otro a la diabetes.

En otra realización particular, la indicación se selecciona a partir del grupo que consiste en (i)-(iii) y (v)-(viii), tal como las indicaciones (i), (ii) y/o (iii); o la indicación (v), indicación (vi), indicación (vii), y/o la indicación (viii).

25 En una realización aún más particular, la indicación es (i). En una realización adicional particular, la indicación es (v). En una realización aún más particular, la indicación es (viii).

Las siguientes indicaciones son particularmente preferidas: diabetes de tipo 2 y/u obesidad.

### REALIZACIONES PARTICULARES

Las siguientes son realizaciones particulares de la invención:

30 1. Un derivado de un péptido GLP-1, en el que el péptido GLP-1 tiene la fórmula I:

Fórmula I: Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>43</sub>,

en donde

35 Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;

Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico;

Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu;

Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu;

Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu;

40 Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gin;

Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met;

Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu;

Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg;

Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val;

45 Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys;

Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu;

Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg;

Xaa<sub>31</sub> es Trp o His;

Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg;

5 Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin;

Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala;

Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly;

Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys;

Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

10 Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y

Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

15 en donde el péptido GLP-1 comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1); cuyo derivado comprende

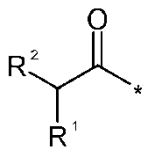
un primer y un segundo resto de acción prolongada seleccionado a partir de Chem. 1 y Chem. 1 a:

Chem. 1: HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO-\*, y

Chem. 1 a: HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>20</sub>-CO-\*;

20 un enlazador ramificado de fórmula Chem. 2:

Chem. 2:



en donde

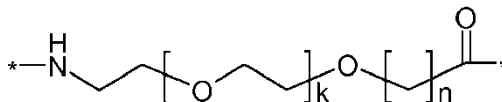
R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-\*, en donde q es un número entero en el intervalo de 0-5,

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-\*, en donde w es un número entero en el intervalo de 0-5,

25 con la condición de que cuando w es 0, q es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando q es 0, w es un número entero en el intervalo de 1-5; y

un primer y un segundo enlazador adicional, comprendiendo cada uno un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:

Chem. 3:



en la que k es un número entero en el intervalo de 1-15 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde

30 el primer resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un primer extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del primer enlazador adicional,

el segundo resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del segundo enlazador adicional; y

el enlazador ramificado está fijado en su extremo \*-CO al grupo amino épsilon del residuo de Lys del péptido GLP-1; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. El derivado de la realización 1, en el que  $q = 4$  y  $w = 0$ .
3. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde Chem. 2 representa eps-Lys(Bis).
4. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos un elemento\_1 de fórmula Chem. 3.
- 10 5. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
6. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
7. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
- 15 8. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
9. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos seis elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
- 20 10. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora un elemento\_1 de fórmula Chem. 3.
11. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
12. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-11, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
- 25 13. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-12, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
14. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
- 30 15. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora seis elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
16. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-15, en el que  $n$  es 1 o 2.
17. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que  $k$  es 1, 3, 5, 11 o 15.
18. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-17, en el que  $k = 1$  y  $n = 1$ .
19. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-18, en el que Chem. 3 representa OEG.
- 35 20. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-19, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora 2xOEG, 3xOEG, 4xOEG, 5xOEG o 6xOEG.
21. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que  $n = 2$  y  $k = 3$ .
22. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que Chem. 3 representa dPEG4.
- 40 23. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-22, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora 3xdPEG4.
24. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que  $n = 2$  y  $k = 5$ .
25. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que Chem. 3 representa dPEG6.
26. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-25, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora 2xdPEG6.

27. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que  $n = 2$  y  $k = 11$ .

28. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-27, en el que Chem. 3 representa dPEG12.

29. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-28, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora 1xdPEG12.

5 30. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-29, en el que  $n = 2$  y  $k = 15$ .

31. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-30, en el que Chem. 3 representa dPEG16.

32. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-31, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora 1xdPEG16.

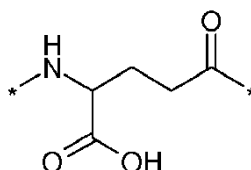
10 33. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora un grupo \*-NH o \*-N y un grupo \*-CO.

34. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-33, en el que

15 un enlace amida conecta el extremo \*-CO del primer resto de acción prolongada con el extremo \*-NH o \*-N del primer enlazador adicional y un enlace amida conecta el extremo \*-CO del primer enlazador adicional con el primer extremo \*-NH del enlazador ramificado; y un enlace amida conecta el extremo \*-CO del segundo resto de acción prolongada con el extremo \*-NH o \*-N del segundo enlazador adicional y un enlace amida conecta el extremo \*-CO del segundo enlazador adicional con el segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado.

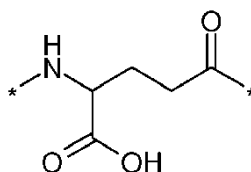
35. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-34, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:



20 36. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-35, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:

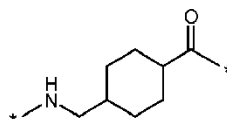


37. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-36, en el que Chem. 4 representa gGlu.

38. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-37, en el que Chem. 4 representa la forma L de gGlu.

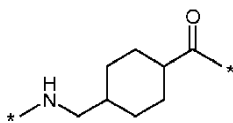
25 39. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-38, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_3 de fórmula Chem. 5:

Chem. 5:



40. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-39, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora un elemento\_3 de fórmula Chem. 5:

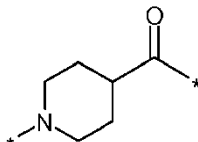
30 Chem. 5:



41. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-40, en el que Chem. 5 representa Trx.

42. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-41, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_4 de fórmula Chem. 6:

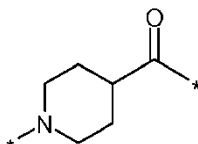
Chem. 6:



5

43. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-42, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno incorpora un elemento\_4 de fórmula Chem. 6:

Chem. 6:



44. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-43, en el que Chem. 6 representa Inp.

10 45. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-44, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3, en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

15 46. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-45, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_4 de fórmula Chem. 6, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

20 47. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-46, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

48. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-47, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

25 49. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-48, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

30 50. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-49, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

35 51. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-50, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y seis elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

52. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-51, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador

adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 3$  y  $n = 2$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

5 53. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-52, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 5$  y  $n = 2$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

10 54. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-53, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y un elemento\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 11$  y  $n = 2$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

15 55. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-54, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y un elemento\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 15$  y  $n = 2$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

56. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-55 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

57. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-56 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 37 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

20 58. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-57 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 38 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

59. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-58 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 39 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

25 60. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-59 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 40 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

61. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-60 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 41 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

62. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-61 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 42 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

30 63. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-62 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

64. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-63, en el que cada uno del primer y el segundo resto de acción prolongada es Chem. 1.

35 65. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-64, en el que cada uno del primer y el segundo resto de acción prolongada es Chem. 1 a.

66. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-65, en el que en la Fórmula I:

40 (i) Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina; Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico; Xaa<sub>12</sub> es Phe; Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu; Xaa<sub>18</sub> es Ser, Lys o Arg; Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gin; Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met; Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu; Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg; Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val; Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys; Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu; Xaa<sub>30</sub> es Ala o Glu; Xaa<sub>31</sub> es Trp o His; Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg; Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His o Asn; Xaa<sub>35</sub> es Gly; Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly; Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys; Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>42</sub> es Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y Xaa<sub>43</sub> es Lys o está ausente;

o, preferiblemente,

50 (ii) Xaa<sub>7</sub> es L-histidina o desamino-histidina; Xaa<sub>8</sub> es Aib; Xaa<sub>12</sub> es Phe; Xaa<sub>16</sub> es Val; Xaa<sub>18</sub> es Ser; Xaa<sub>19</sub> es Tyr; Xaa<sub>20</sub> es Leu; Xaa<sub>22</sub> es Gly; Xaa<sub>23</sub> es Gin; Xaa<sub>25</sub> es Ala; Xaa<sub>26</sub> es Arg; Xaa<sub>27</sub> es Glu o Lys; Xaa<sub>30</sub> es Ala; Xaa<sub>31</sub> es Trp; Xaa<sub>33</sub> es Val; Xaa<sub>34</sub> es Arg; Xaa<sub>35</sub> es Gly; Xaa<sub>36</sub> es Arg; Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys; Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>42</sub> es Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y Xaa<sub>43</sub> es Lys o está ausente.

67. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-66, en el que
- i) si Xaa<sub>42</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>43</sub> también está ausente; y/o
  - ii) si Xaa<sub>41</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
68. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-67, en el que si Xaa<sub>40</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
69. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-68, en el que si Xaa<sub>39</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
70. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-69, en el que si Xaa<sub>38</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>39</sub>, Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
71. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-70, en el que Xaa<sub>7</sub> es His.
72. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-71, en el que Xaa<sub>7</sub> es desamino-histidina.
73. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-72, en el que Xaa<sub>8</sub> es Aib.
74. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-73, en el que Xaa<sub>12</sub> es Phe.
75. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-74, en el que Xaa<sub>16</sub> es Val.
76. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-75, en el que Xaa<sub>18</sub> es Ser.
77. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-76, en el que Xaa<sub>19</sub> es Tyr.
78. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-77, en el que Xaa<sub>20</sub> es Leu.
79. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-78, en el que Xaa<sub>22</sub> es Gly.
80. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-79, en el que Xaa<sub>22</sub> es Glu.
81. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-80, en el que Xaa<sub>23</sub> es Gin.
82. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-81, en el que Xaa<sub>25</sub> es Ala.
83. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-82, en el que Xaa<sub>26</sub> es Arg.
84. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-83, en el que Xaa<sub>27</sub> es Glu.
85. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-84, en el que Xaa<sub>27</sub> es Lys.
86. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-85, en el que Xaa<sub>30</sub> es Ala.
87. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-86, en el que Xaa<sub>31</sub> es Trp.
88. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-87, en el que Xaa<sub>33</sub> es Val.
89. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-88, en el que Xaa<sub>34</sub> es Arg.
90. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-89, en el que Xaa<sub>35</sub> es Gly.
91. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-90, en el que Xaa<sub>36</sub> es Arg.
92. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-91, en el que Xaa<sub>37</sub> es Gly.
93. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-92, en el que Xaa<sub>37</sub> es Lys.
94. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93, en el que Xaa<sub>37</sub> es Pro.
95. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-94, en el que Xaa<sub>38</sub> es Ser.
96. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-95, en el que Xaa<sub>38</sub> es Gly.
97. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-96, en el que Xaa<sub>38</sub> es Lys.
98. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-97, en el que Xaa<sub>38</sub> está ausente.
99. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-98, en el que Xaa<sub>38</sub> es Ala.

## ES 2 646 538 T3

100. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-99, en el que Xaa<sub>38</sub> es Glu.
101. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-100, en la que Xaa<sub>38</sub> es Pro.
102. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-101, en la que Xaa<sub>39</sub> es Ser.
103. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-102, en la que Xaa<sub>39</sub> es Gly.
- 5 104. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-103, en la que Xaa<sub>39</sub> es Lys.
105. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-104, en la que Xaa<sub>39</sub> está ausente.
106. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-105, en la que Xaa<sub>39</sub> es Ala.
107. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-106, en la que Xaa<sub>39</sub> es Glu.
108. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-107, en la que Xaa<sub>39</sub> es Pro.
- 10 109. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-108, en la que Xaa<sub>40</sub> es Ser.
110. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-109, en la que Xaa<sub>40</sub> es Gly.
111. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-110, en la que Xaa<sub>40</sub> es Lys.
112. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-111, en la que Xaa<sub>40</sub> está ausente.
113. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-112, en la que Xaa<sub>40</sub> es Ala.
- 15 114. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-113, en la que Xaa<sub>40</sub> es Glu.
115. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-114, en la que Xaa<sub>40</sub> es Pro.
116. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-115, en la que Xaa<sub>41</sub> es Ser.
117. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-116, en la que Xaa<sub>41</sub> es Ala.
118. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-117, en la que Xaa<sub>41</sub> es Lys.
- 20 119. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-118, en la que Xaa<sub>41</sub> está ausente.
120. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-119, en la que Xaa<sub>41</sub> es Gly.
121. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-120, en la que Xaa<sub>41</sub> es Glu.
122. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-121, en la que Xaa<sub>41</sub> es Pro.
123. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-122, en la que Xaa<sub>42</sub> es Pro.
- 25 124. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-123, en la que Xaa<sub>42</sub> es Lys.
125. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-124, en la que Xaa<sub>42</sub> está ausente.
126. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-125, en la que Xaa<sub>42</sub> es Gly.
127. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-126, en la que Xaa<sub>42</sub> es Ala.
128. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-127, en la que Xaa<sub>42</sub> es Glu.
- 30 129. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-128, en la que Xaa<sub>43</sub> es Lys.
130. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-129, en la que Xaa<sub>43</sub> está ausente.
131. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-130, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 12 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 35 132. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-131, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 11 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
133. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-132, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
134. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-133, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 9 cambios



- de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
135. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-134, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 5 136. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-135, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
137. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-136, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
138. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-137, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 10 139. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-138, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
140. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-139, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 3 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 15 141. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-140, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 2 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
142. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-141, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 1 cambio de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
143. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-142, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 1 cambio de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 20 144. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-143, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 2 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
145. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-144, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 3 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 25 146. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-145, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
147. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-146, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
148. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-147, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 30 149. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-148, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
150. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-149, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 35 151. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-150, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 9 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
152. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-151, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
153. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-152, en el que el péptido GLP-1 tiene 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 40 154. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-153, en el que el péptido GLP-1 tiene 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
155. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-154, en el que el péptido GLP-1 tiene 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 45 156. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-155, en el que el péptido GLP-1 tiene 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
157. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-156, en el que el péptido GLP-1 tiene 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

158. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-157, en el que el péptido GLP-1 tiene 9 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
159. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-158, en el que el péptido GLP-1 tiene 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 5 160. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-159, en el que el péptido GLP-1 incorpora solo una Lys.
161. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-160, en el que el péptido GLP-1 se selecciona a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R) (SEQ ID NO: 10), ii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K) (SEQ ID NO: 6), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 7), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41 E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17) y xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18).
162. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-161 en forma de una sal; preferiblemente una sal básica o ácida tal como una sal de acetato ácida, una sal de sodio básica o una sal de potasio básica; más preferiblemente una sal básica tal como una sal de sodio de potasio; lo más preferiblemente una sal de sodio.
- 20 163. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-162 que es un agonista del receptor de GLP-1.
164. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-163, que es un agonista del receptor de GLP-1 completo.
165. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-164, que es biológicamente activo *in vitro*.
166. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-165, que es potente *in vitro*.
167. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-166, que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano.
- 25 168. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-167 que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano en un ensayo con células completas que expresan el receptor de GLP-1 humano, en donde el ensayo se realiza en ausencia de HSA (0% de HSA), y/o en presencia de HSA (HSA al 1%), preferiblemente en ausencia de HSA.
169. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-168, en donde la respuesta del receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de gen informador, como el ensayo del Ejemplo 35.
- 30 170. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-169, en el que la actividad biológica, o la potencia, *in vitro* se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
171. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-170, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 300 pM o menor.
- 35 172. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-171, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 200 pM o menor.
173. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-172, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 100 pM o menor.
174. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-173, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 75 pM o menor.
- 40 175. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-174, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 50 pM o menor.
176. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-175, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 25 pM o menor.
- 45 177. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-176, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 15 pM o menor.
178. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-177, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 10 pM o menor.
179. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-178, en el que la CE<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.

180. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-179, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 30 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 5 181. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-180, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 20 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
182. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-181, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 10 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 10 183. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-182, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 7,5 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 15 184. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-183, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 5 veces el CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
185. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-184, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 2,5 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 20 186. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-185, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 1,5 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
187. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-186, en el que la CE<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
188. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-187, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1.
- 25 189. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-188, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración baja de HSA (máx. 0,001% de concentración final del ensayo).
190. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-189, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración alta de HSA (2,0% de concentración final del ensayo).
- 30 191. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-190, en el que la unión al receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de unión competitiva, tal como el ensayo del Ejemplo 36.
192. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-191, en el que la unión al receptor de GLP-1 humano *in vitro* se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36.
193. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-192, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 5,0 nM o menor.
- 35 194. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-193, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 3,0 nM o menor.
195. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-194, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 2,0 nM o menor.
- 40 196. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-195, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 1,0 nM o menor.
197. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-196, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 0,5 nM o menor.
198. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-197, en el que la CI<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con máx. 0,001% de HSA (concentración final del ensayo).
- 45 199. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-198, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 10 veces la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.
- 50 200. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-199, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 8 veces la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.

201. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-200, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 6 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 5 202. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-201, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 4 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
203. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-202, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 2 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 10 204. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-203, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 1,5 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 15 205. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-204, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 1 vez la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
206. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-205, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,6 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 20 207. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-206, en el que la  $CI_{50}$  se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con máx. 0,001% de HSA (concentración final del ensayo).
208. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-207, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  de 300 nM o inferior.
209. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-208, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  de 125 nM o inferior.
- 25 210. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-209, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  de 75 nM o inferior.
211. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-210, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  de 50 nM o inferior.
- 30 212. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-211, en el que la  $CI_{50}$  se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo).
213. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-137, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 1 vez la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 35 214. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-138, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,5 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
215. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-139, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,25 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 40 216. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-140, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,17 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
217. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-216, en el que la  $CI_{50}$  se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo).
- 45 218. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-217, que tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas.
219. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-218, que tiene una semivida incrementada y/o un aclaramiento reducido.
220. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-219, que es adecuado para la administración una vez al mes.
221. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-220, para la administración s.c.

222. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-221, en donde el derivado se somete a ensayo *in vivo* en estudios farmacocinéticos (PK).
223. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-222, en donde el derivado se somete a ensayo en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, mono, perro o cerdo.
- 5 224. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-223, que se compara con semaglutida.
225. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-224, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) mejorada *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. en comparación con semaglutida.
226. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-225, en el que la semivida terminal se determina *in vivo* en cerdos enanos después de la administración i.v., utilizando cualquier protocolo de estudio adecuado, tal como el descrito en el Ejemplo 37.
- 10 227. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-226, en el que la semivida terminal se determina *in vivo* en cerdos enanos después de la administración i.v., esencialmente como se describe en el Ejemplo 37.
228. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-227, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 100 horas.
- 15 229. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-228, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 125 horas.
230. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-229, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 150 horas.
- 20 231. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-230, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 175 horas.
232. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-231, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 2,1 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 25 233. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-232, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 2,5 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
234. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-233, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 2,8 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 30 235. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-234, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 3,3 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
236. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-235, que es potente *in vivo*.
- 35 237. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-236, que es potente *in vivo* cuando se determina en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón o cerdo.
238. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-237, en el que el modelo animal es un ratón db/db.
239. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-238, en el que se determina el efecto reductor de la glucosa en sangre.
- 40 240. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-239, en el que se determina el efecto de disminución del peso corporal.
241. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-240, en el que se determina el efecto reductor de la glucosa en sangre y/o de disminución del peso corporal *in vivo* en un ratón db/db usando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 38.
- 45 242. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-241, en el que el efecto reductor de la glucosa en sangre y/o el efecto de disminución del peso corporal se determinan *in vivo* en un ratón db/db, esencialmente como se describe en el Ejemplo 38.
243. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-242, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la glucosa en sangre después de 48 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.

244. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-243, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 15%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
245. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-244, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 30%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 5 246. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-245, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 45%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
247. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-246, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 60%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 10 248. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-247, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la glucosa en sangre después de 72 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
249. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-248, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la glucosa en sangre después de 96 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
250. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-249, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 15%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 15 251. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-250, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 10%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
252. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-251, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 15%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 20 253. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-252, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 20%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
254. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-253, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 40%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
255. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-254, que tiene el efecto *in vivo* de reducir el peso corporal después de 48 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
- 25 256. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-255, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 2%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
257. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-256, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 4%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 30 258. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-257, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 5%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
259. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-258, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 6%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 35 260. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-259, que tiene el efecto *in vivo* de reducir el peso corporal después de 72 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
261. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-260, que tiene el efecto *in vivo* de reducir el peso corporal después de 96 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
262. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-261, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 1%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 40 263. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-262, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 3%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
264. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-263, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 4%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
265. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-264, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 5%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 45 266. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-265, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 6%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
267. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-266, en el que el modelo animal es un cerdo.

268. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-267, en el que el modelo animal es un cerdo LYD.
269. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-268, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina en un estudio farmacodinámico (PD) *in vivo*.
- 5 270. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-269, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina *in vivo* en un cerdo, utilizando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 39.
271. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-270, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina *in vivo* en un cerdo, utilizando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuado, esencialmente como se describe en el Ejemplo 39.
- 10 272. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-271, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un primer periodo de 24 horas (0-24 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
273. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-272, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un segundo periodo de 24 horas (24-48 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
- 15 274. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-273, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un tercer periodo de 24 horas (48-72 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
275. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-274, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un cuarto periodo de 24 horas (72-96 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
- 20 276. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de los siguientes: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, Chem. 28, Chem. 29, Chem. 30, Chem. 31, Chem. 32, Chem. 33, Chem. 34, Chem. 35, Chem. 36, Chem. 37, Chem. 38, Chem. 39, Chem. 40, Chem. 41, Chem. 42, Chem. 43, Chem. 44, Chem. 45, Chem. 46, Chem. 47, Chem. 48, Chem. 49, Chem. 50, Chem. 51, Chem. 52, Chem. 53 y Chem. 54; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 277. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de las estructuras químicas mostradas en cualquiera de los Ejemplos 1-34, preferiblemente 1-20; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
278. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de los nombres de derivados de GLP-1 mostrados en cualquiera de los Ejemplos 1-34, preferiblemente 1-20; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 279. El derivado de cualquiera de las realizaciones 276-278, que es un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-275.
280. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41 G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41 E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17), o xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18).
- 35 281. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): 40K, 41 K, 42K o 43K.
- 45 282. El producto intermedio de cualquiera de las realizaciones 280-281, que es un péptido GLP-1 de fórmula I como se define en la realización 1.
283. El producto intermedio de cualquiera de las realizaciones 280-282, que es un péptido GLP-1 como se define en cualquiera de las realizaciones 66-162.
- 50 284. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, seleccionado a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R) (SEQ ID NO: 10), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K) (SEQ ID NO: 3), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K) (SEQ ID NO: 4), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) (SEQ ID NO: 5), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) (SEQ ID NO: 9), ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K) (SEQ ID NO: 8), x) (8Aib, 22E, 26R, 34R,

- 38A, 39E, 40A, 41 P, 42K) (SEQ ID NO: 11), xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38E, 39P, 40P, 41 G, 42K) (SEQ ID NO: 12), xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38P, 39A, 40E, 41 E, 42K) (SEQ ID NO: 13), xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40P, 41A, 42A, 43K) (SEQ ID NO: 14), xiv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40A, 41 E, 42G, 43K) (SEQ ID NO: 15), xv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40E, 41A, 42E, 43K) (SEQ ID NO: 16), xvi) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39K) (SEQ ID NO: 17) y xvii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) (SEQ ID NO: 18).
- 5 285. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-279 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 280-284 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 286. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-279 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 280-284, para uso como un medicamento.
287. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-279 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 280-284, para uso en
- 15 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- 20 (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- 25 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria;
- 30 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 35 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis ocluyente); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como la reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 40 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- 45 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 50



- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
  - (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;
  - (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o
- 5 (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
288. Uso de un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-279 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 280-284, en la preparación de un medicamento para
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- 10
- (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- 15
- (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- 20
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria;
- 25
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 30
- (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como la reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 35
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- 40
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 45
- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- 50
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;

(xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o

(xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

289. Un método para

- 5 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- 10 (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;
- 15 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria;
- 20 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 25 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis ocluyente); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como la reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 30 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- 35 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 40 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;
- (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o
- 45 (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas;
- 50

en el que se administra una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-279 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 280-284.

**REALIZACIONES PARTICULARES ADICIONALES**

Los siguientes son conjuntos particulares adicionales de realizaciones particulares de la invención:

i). Un derivado de un péptido GLP-1,

en donde el péptido GLP-1 tiene la fórmula I:

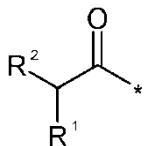
5 Fórmula I: Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-Xaa<sub>41</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>43</sub>,

en la que Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina; Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico; Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu; Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu; Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu; Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gin; Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met; Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu; Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg; Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val; Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys; Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu; Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg; Xaa<sub>31</sub> es Trp o His; Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg; Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin; Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala; Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly; Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys; Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; en donde el péptido GLP-1 comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1); cuyo derivado comprende un primer y un segundo resto de acción prolongada de fórmula Chem. 1:



20 un enlazador ramificado de fórmula Chem. 2:

Chem. 2:



en donde

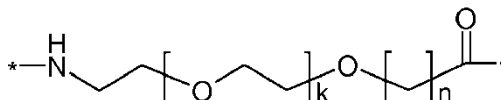
R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-\*, en donde q es un número entero en el intervalo de 0-5,

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-\*, en donde w es un número entero en el intervalo de 0-5,

25 con la condición de que cuando w es 0, q es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando q es 0, w es un número entero en el intervalo de 1-5; y

un primer y un segundo enlazador adicional, comprendiendo cada uno un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:

Chem. 3:



en la que k es un número entero en el intervalo de 1-5 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde

30 el primer resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un primer extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del primer enlazador adicional,

el segundo resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del segundo enlazador adicional; y

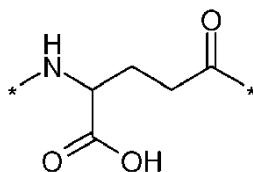
35 el enlazador ramificado está fijado en su extremo \*-CO al grupo amino épsilon del residuo de Lys del péptido GLP-1;

o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

ii). El derivado de la realización i) 1, en el que q = 4 y w = 0.

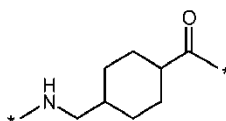
iii). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-ii), en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:



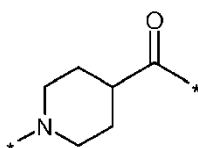
5 iv). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-iii), en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_3 de fórmula Chem. 5:

Chem. 5:



v). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-iii), en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_4 de fórmula Chem. 6:

Chem. 6:



10 vi). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-v), que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

vii). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-v), que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 37 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

15 viii). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-v), que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27 o 37 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) y que incorpora cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

20 ix). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-v), en el que el péptido GLP-1 se selecciona a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R), ii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) y ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K).

x). Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de los siguientes: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, Chem. 28, Chem. 29, Chem. 30, Chem. 31, Chem. 32, Chem. 33, Chem. 34, Chem. 35, Chem. 36, Chem. 37, Chem. 38, Chem. 39 y Chem. 40; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 xi). El derivado de cualquiera de las realizaciones i)-x), en forma de una sal de sodio o potasio del mismo.

xii). Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) y viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K).

30 xiii). Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, seleccionado a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) y viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K).

35 xiv). Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i)-xi) o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones xii)-xiii), para uso como un medicamento.

xv). Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i)-xi) o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones xii)-xiii), para uso en

- 5 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- 10 (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- 15 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o la incontinencia urinaria;
- 20 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 25 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como la reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 30 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 40 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;
- (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

50 1. Un derivado de un péptido GLP-1,

en el que el péptido GLP-1 tiene la fórmula I:

Fórmula I: Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-

Xaa<sub>26</sub>Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-Xaa<sub>41</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>43</sub>,

en donde

Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;

5 Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico;

Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu;

Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu;

Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu;

Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gln;

10 Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met;

Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu;

Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg;

Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val;

Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys;

15 Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu;

Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg;

Xaa<sub>31</sub> es Trp o His;

Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg;

Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin;

20 Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala;

Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly;

Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys;

Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

25 Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y

Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

30 en donde el péptido GLP-1 comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1);

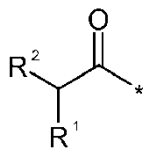
cuyo derivado comprende

un primer y un segundo resto de acción prolongada de fórmula Chem. 1:



un enlazador ramificado de fórmula Chem. 2:

Chem. 2:



en donde

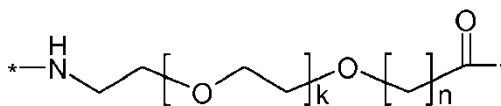
R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NH-\*, en donde q es un número entero en el intervalo de 0-5,

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-\*, en donde w es un número entero en el intervalo de 0-5,

5 con la condición de que cuando w es 0, q es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando q es 0, w es un número entero en el intervalo de 1-5; y

un primer y un segundo enlazador adicional, comprendiendo cada uno un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:

Chem. 3:



en la que k es un número entero en el intervalo de 1-5 y n es un número entero en el intervalo de 1-5;

10 en donde

el primer resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un primer extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del primer enlazador adicional,

el segundo resto de acción prolongada está fijado en su extremo \*-CO a un segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado, a través del segundo enlazador adicional; y

15 el enlazador ramificado está fijado en su extremo \*-CO al grupo amino épsilon del residuo Lys del péptido GLP-1;

o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El derivado de la realización 1, en el que q = 4 y w = 0.

3. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-2, en el que Chem. 2 representa eps-Lys(Bis).

20 4. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos un elemento\_1 de fórmula Chem. 3.

5. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

25 6. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

7. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

8. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende al menos cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

30 9. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

10. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

35 11. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

12. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.

13. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-12, en el que  $k = 1$  y  $n = 1$ .

14. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que Chem. 3 representa OEG.

5 15. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-14, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno un grupo \*-NH o \*-N y un grupo \*-CO.

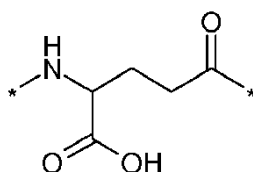
16. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-15, en el que

10 un enlace amida conecta el extremo \*-CO del primer resto de acción prolongada con el extremo \*-NH o \*-N del primer enlazador adicional y un enlace amida conecta el extremo \*-CO del primer enlazador adicional con el primer extremo \*-NH del enlazador ramificado; y

un enlace amida conecta el extremo \*-CO del segundo resto de acción prolongada con el extremo \*-NH o \*-N del segundo enlazador adicional y un enlace amida conecta el extremo \*-CO del segundo enlazador adicional con el segundo extremo \*-NH del enlazador ramificado.

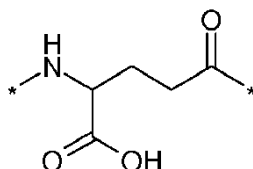
15 17. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-16, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:



18. El derivado de la realización 17, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:

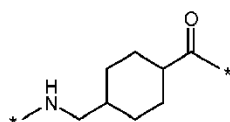


20 19. El derivado de cualquiera de las realizaciones 17-18, en el que Chem. 4 representa gGlu.

20. El derivado de cualquiera de las realizaciones 17-19, en el que Chem. 4 representa la forma L de gGlu.

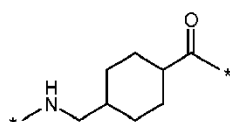
21. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_3 de fórmula Chem. 5:

Chem. 5:



25 22. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-21, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno un elemento\_3 de fórmula Chem. 5:

Chem. 5:

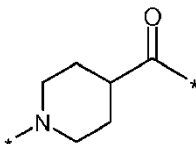




23. El derivado de cualquiera de las realizaciones 21-22, en el que Chem. 5 representa Trx.

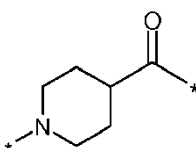
24. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_4 de fórmula Chem. 6:

Chem. 6:



5 25. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional incorpora cada uno un elemento\_4 de fórmula Chem. 6:

Chem. 6:



26. El derivado de cualquiera de las realizaciones 24-25, en el que Chem. 6 representa Inp.

10 27. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

15 28. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_4 de fórmula Chem. 6, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

29. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y dos elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

20 30. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y tres elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

25 31. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

30 32. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno consiste en un elemento\_3 de fórmula Chem. 5, un elemento\_2 de fórmula Chem. 4 y cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3 en donde  $k = 1$  y  $n = 1$ , interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada.

33. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

35 34. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 37 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

35. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 38 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

36. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 39 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

37. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 40 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
38. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 41 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 5 39. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 42 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
40. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 10 41. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27 o 37 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) y que incorpora cinco elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
42. El derivado de la realización 41 que incorpora además un elemento\_2 de fórmula Chem. 4.
43. El derivado de cualquiera de las realizaciones 41 o 42 que incorpora además un elemento\_3 de fórmula Chem. 5.
44. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-32 que comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) y que incorpora de dos a cuatro elementos\_1 de fórmula Chem. 3.
- 15 45. El derivado de la realización 44 que incorpora además un elemento\_2 de fórmula Chem. 4.
46. El derivado de cualquiera de las realizaciones 44 o 45 que incorpora además un elemento\_3 de fórmula Chem. 5 o un elemento\_4 de fórmula Chem. 6.
47. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-46, en el que si Xaa<sub>42</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>43</sub> también está ausente.
- 20 48. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-47, en el que si Xaa<sub>41</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
49. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-48, en el que si Xaa<sub>40</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
- 25 50. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-49, en el que si Xaa<sub>39</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
51. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-50, en el que si Xaa<sub>38</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>39</sub>, Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.
52. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-51, en el que Xaa<sub>7</sub> es His.
- 30 53. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-52, en el que Xaa<sub>8</sub> es Aib.
54. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-53, en el que Xaa<sub>12</sub> es Phe.
55. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-54, en el que Xaa<sub>16</sub> es Val.
56. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-55, en el que Xaa<sub>18</sub> es Ser.
57. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-56, en el que Xaa<sub>19</sub> es Tyr.
- 35 58. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-57, en el que Xaa<sub>20</sub> es Leu.
59. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-58, en el que Xaa<sub>22</sub> es Gly.
60. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-58, en el que Xaa<sub>22</sub> es Glu.
61. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-60, en el que Xaa<sub>23</sub> es Gin.
62. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-61, en el que Xaa<sub>25</sub> es Ala.
- 40 62a. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-62, en el que Xaa<sub>26</sub> es Arg.
63. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-62a, en la que Xaa<sub>27</sub> es Glu.
64. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-62, en el que Xaa<sub>27</sub> es Lys.

65. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-64, en el que Xaa<sub>30</sub> es Ala.
66. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-65, en el que Xaa<sub>31</sub> es Trp.
67. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-66, en el que Xaa<sub>33</sub> es Val.
68. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-67, en el que Xaa<sub>34</sub> es Arg.
- 5 69. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-68, en el que Xaa<sub>35</sub> es Gly.
70. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-69, en el que Xaa<sub>36</sub> es Arg.
71. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-70, en el que Xaa<sub>37</sub> es Gly.
72. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-70, en el que Xaa<sub>37</sub> es Lys.
73. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-72, en el que Xaa<sub>38</sub> es Ser.
- 10 74. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-72, en el que Xaa<sub>38</sub> es Gly.
75. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-72, en el que Xaa<sub>38</sub> es Lys.
76. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-72, en el que Xaa<sub>38</sub> está ausente.
77. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-76, en el que Xaa<sub>39</sub> es Ser.
78. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-76, en el que Xaa<sub>39</sub> es Gly.
- 15 79. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-76, en el que Xaa<sub>39</sub> es Lys.
80. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-76, en el que Xaa<sub>39</sub> está ausente.
81. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-80, en el que Xaa<sub>40</sub> es Ser.
82. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-80, en el que Xaa<sub>40</sub> es Gly.
83. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-80, en el que Xaa<sub>40</sub> es Lys.
- 20 84. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-80, en el que Xaa<sub>40</sub> está ausente.
85. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-84, en el que Xaa<sub>41</sub> es Ser.
86. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-84, en el que Xaa<sub>41</sub> es Ala.
87. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-84, en el que Xaa<sub>41</sub> es Lys.
88. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-84, en el que Xaa<sub>41</sub> está ausente.
- 25 89. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-88, en el que Xaa<sub>42</sub> es Pro.
90. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-88, en el que Xaa<sub>42</sub> es Lys.
91. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-88, en el que Xaa<sub>42</sub> está ausente.
92. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-91, en el que Xaa<sub>43</sub> es Lys.
93. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-91, en el que Xaa<sub>43</sub> está ausente.
- 30 93a. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 12 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93b. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93a, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 11 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 35 93c. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93b, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93d. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93c, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 9 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93e. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93d, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

- 93f. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93e, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93g. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93f, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 5 93h. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93g, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93i. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93i, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 10 93j. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93j, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 3 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93k. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93k, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 2 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93l. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93l, en el que el péptido GLP-1 tiene un máximo de 1 cambio de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 15 93m. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93l, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 1 cambio de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93n. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93m, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 2 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 20 93o. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93n, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 3 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93p. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93o, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93q. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93p, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 25 93r. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93q, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93s. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93r, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 30 93t. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93s, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93u. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93t, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 9 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93v. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93u, en el que el péptido GLP-1 tiene un mínimo de 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 35 93w. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93v, en el que el péptido GLP-1 tiene 4 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93x. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93w, en el que el péptido GLP-1 tiene 5 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 40 93y. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93x, en el que el péptido GLP-1 tiene 6 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93z. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93y, en el que el péptido GLP-1 tiene 7 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 93æ. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93z, en el que el péptido GLP-1 tiene 8 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 45 93ø. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93æ, en el que el péptido GLP-1 tiene 9 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

- 93â. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93ø, en el que el péptido GLP-1 tiene 10 cambios de aminoácidos, en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
94. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-93â, en el que el péptido GLP-1 incorpora solo una Lys.
- 5 95. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-94, en el que el péptido GLP-1 se selecciona a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R), ii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K), viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K) y ix) (8Aib, 26R, 34R, 38K).
96. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-95, en forma de una sal de sodio o potasio del mismo.
- 10 96. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-95, que es un agonista del receptor de GLP-1.
97. El derivado de la realización 96, que es un agonista del receptor de GLP-1 completo.
98. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-97, que es biológicamente activo *in vitro*.
99. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-98, que es potente *in vitro*.
100. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-99, que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano.
- 15 101. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-100 que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano en un ensayo con células completas que expresan el receptor de GLP-1 humano, en donde el ensayo se realiza en ausencia de HSA (0% de HSA) y/o en presencia de HSA (1% de HSA).
102. El derivado de la realización 101, en donde se mide la respuesta del receptor de GLP-1 humano en un ensayo de gen informador, tal como el ensayo del Ejemplo 35.
- 20 103. El derivado de cualquiera de las realizaciones 98-102, en el que la actividad biológica o la potencia *in vitro* se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
104. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-103, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 300 pM o menor.
- 25 105. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-104, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 200 pM o menor.
106. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-105, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 100 pM o menor.
107. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-106, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 75 pM o menor.
- 30 108. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-107, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 50 pM o menor.
109. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-108, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> de 25 pM o menor.
- 35 110. El derivado de cualquiera de las realizaciones 104-109, en el que la CE<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
111. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-110, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 30 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 40 112. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-111, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 20 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
113. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-112, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 10 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 45 114. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-113, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 7,5 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.

115. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-114, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 5 veces el CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
- 5 116. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-115, que tiene una potencia *in vitro* correspondiente a una CE<sub>50</sub> menor de 2,5 veces la CE<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CE<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CE<sub>50</sub> del derivado.
117. El derivado de cualquiera de las realizaciones 111-116, en el que la CE<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
118. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-117, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1.
- 10 119. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-118, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración baja de HSA (máx. 0,001% de concentración final del ensayo).
120. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-119, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración alta de HSA (2,0% de concentración final del ensayo).
- 15 121. El derivado de cualquiera de las realizaciones 118-120, en el que la unión al receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de unión competitiva, tal como el ensayo del Ejemplo 36.
122. El derivado de cualquiera de las realizaciones 118-121, en el que la unión al receptor de GLP-1 humano *in vitro* se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 362.
123. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-122, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 3,0 nM o menor.
- 20 124. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-123, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 2,0 nM o menor.
125. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-124, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 1,0 nM o menor.
- 25 126. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-125, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 0,5 nM o menor.
127. El derivado de cualquiera de las realizaciones 123-126, en el que la CI<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con máx. 0,001% de HSA (concentración final del ensayo).
- 30 128. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-127, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 2 veces la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.
129. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-128, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 1,5 veces la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.
- 35 130. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-129, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 1 vez la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.
131. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-130, que a una concentración muy baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> menor de 0,6 veces la CI<sub>50</sub> de semaglutida, en donde la CI<sub>50</sub> de semaglutida se determina de la misma manera que la CI<sub>50</sub> del derivado.
- 40 132. El derivado de cualquiera de las realizaciones 123-131, en el que la CI<sub>50</sub> se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con máx. 0,001% de HSA (concentración final del ensayo).
133. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-132, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 300 nM o inferior.
- 45 134. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-133, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 125 nM o inferior.
135. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-134, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 75 nM o inferior.
136. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-135, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una CI<sub>50</sub> de 50 nM o inferior.

137. El derivado de cualquiera de las realizaciones 133-136, en el que la  $CI_{50}$  se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo).
- 5 138. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-137, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 1 vez la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
139. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-138, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,5 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 10 140. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-139, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,25 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
141. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-140, que con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una  $CI_{50}$  menor de 0,17 veces la  $CI_{50}$  de semaglutida, en donde la  $CI_{50}$  de semaglutida se determina de la misma manera que la  $CI_{50}$  del derivado.
- 15 142. El derivado de cualquiera de las realizaciones 138-141, en el que la  $CI_{50}$  se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 36, en una reacción con 2,0% de HSA (concentración final del ensayo).
143. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-142, que tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas.
144. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-143, que tiene una semivida más larga y/o un aclaramiento reducido.
- 20 145. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-144, que es adecuado para la administración una vez al mes.
146. El derivado de la realización 145, para la administración s.c.
147. El derivado de cualquiera de las realizaciones 143-146, donde el derivado se somete a ensayo *in vivo* en estudios farmacocinéticos (PK).
- 25 148. El derivado de la realización 147, donde el derivado se somete a ensayo en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, mono, perro o cerdo.
149. El derivado de cualquiera de las realizaciones 143-148, que se compara con semaglutida.
150. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-149, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) mejorada *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. en comparación con semaglutida.
- 30 151. El derivado de cualquiera de las realizaciones 143-150, en el que la semivida terminal se determina *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. utilizando cualquier protocolo de estudio adecuado, tal como el descrito en el Ejemplo 37.
152. El derivado de cualquiera de las realizaciones 143-151, en el que la semivida terminal se determina *in vivo* en cerdos enanos después de la administración i.v., esencialmente como se describe en el Ejemplo 37.
- 35 153. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-152, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 100 horas.
154. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-153, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 125 horas.
155. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-154, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 150 horas.
- 40 156. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-155, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 175 horas.
157. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-156, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 2,1 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 45 158. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-157, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 2,5 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
159. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-158, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos

- enanos después de una administración i.v. de al menos 2,8 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 5 160. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-159, que tiene una semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* en cerdos enanos después de una administración i.v. de al menos 3,3 veces la semivida terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
161. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-160, que es potente *in vivo*.
162. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-161, que es potente *in vivo* cuando se determina en cualquier modelo animal adecuado, tal como un ratón o un cerdo.
163. El derivado de la realización 162, en el que el modelo animal es un ratón db/db.
- 10 164. El derivado de cualquiera de las realizaciones 161-163, en el que se determina el efecto reductor de la glucosa en sangre.
165. El derivado de cualquiera de las realizaciones 161-164, en el que se determina el efecto de disminución del peso corporal.
- 15 166. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-165, en el que el efecto reductor de la glucosa en sangre y/o del peso corporal se determina *in vivo* en un ratón db/db usando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuados, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 38.
167. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-166, en el que el efecto reductor de la glucosa en sangre y/o el efecto reductor del peso corporal se determinan *in vivo* en un ratón db/db, esencialmente como se describe en el Ejemplo 38.
- 20 168. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-167, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la glucosa en sangre después de 48 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
169. El derivado de la realización 168, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos 15%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 25 170. El derivado de cualquiera de las realizaciones 168-169, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos 30%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
171. El derivado de cualquiera de las realizaciones 168-170, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos 37%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
172. El derivado de cualquiera de las realizaciones 168-171, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos 47%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 30 173. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-172, que tiene el efecto *in vivo* de disminuir la glucosa en sangre después de 72 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
174. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-173, que tiene el efecto *in vivo* de disminuir la glucosa en sangre después de 96 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
- 35 175. El derivado de la realización 174, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 5%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
176. El derivado de cualquiera de las realizaciones 174-175, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 10%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
177. El derivado de cualquiera de las realizaciones 174-176, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 15%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 40 178. El derivado de cualquiera de las realizaciones 174-177, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 20%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
179. El derivado de cualquiera de las realizaciones 174-178, en el que la glucosa en sangre se reduce en al menos un 25%, en comparación con el nivel de glucosa en sangre antes de la administración del derivado.
- 45 180. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-179, que tiene el efecto *in vivo* de disminuir el peso corporal después de 48 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
181. El derivado de la realización 180, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 3%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.



182. El derivado de cualquiera de las realizaciones 180-181, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 4%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
183. El derivado de cualquiera de las realizaciones 180-182, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 5%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 5 184. El derivado de cualquiera de las realizaciones 180-183, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 6%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
185. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-184, que tiene el efecto *in vivo* de disminuir el peso corporal después de 72 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
- 10 186. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-185 que tiene el efecto *in vivo* de disminuir el peso corporal después de 96 horas, determinado en un estudio de dosis única en un modelo de ratón db/db.
187. El derivado de la realización 186, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 2%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
188. El derivado de cualquiera de las realizaciones 186-187, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 3%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 15 189. El derivado de cualquiera de las realizaciones 186-188, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 4%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
190. El derivado de cualquiera de las realizaciones 186-189, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 5%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
- 20 191. El derivado de cualquiera de las realizaciones 186-190, en el que el peso corporal se reduce en al menos un 6%, en comparación con el peso corporal antes de la administración del derivado.
192. El derivado de la realización 162, en el que el modelo animal es un cerdo.
193. El derivado de la realización 192, en el que el modelo animal es un cerdo LYD.
194. El derivado de cualquiera de las realizaciones 192-193, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina en un estudio farmacodinámico (PD) *in vivo*.
- 25 195. El derivado de cualquiera de las realizaciones 192-194, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina *in vivo* en cerdos utilizando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuados, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 39.
196. El derivado de cualquiera de las realizaciones 192-195, en el que la reducción en la ingesta de alimentos se determina *in vivo* en cerdos utilizando cualquier protocolo y metodología de estudio adecuados, esencialmente como se describe en el Ejemplo 39.
- 30 197. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-196, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un primer periodo de 24 horas (0-24 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
198. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-197, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un segundo período de 24 horas (24-48 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
- 35 199. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-198, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un tercer periodo de 24 horas (48-72 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
- 40 200. El derivado de cualquiera de las realizaciones 1-199, que tiene el efecto *in vivo* de reducir la ingesta de alimentos durante un cuarto período de 24 horas (72-96 horas) después de la administración de una dosis única del derivado, en donde la ingesta de alimentos se determina en un estudio de dosis única en un modelo de cerdo LYD.
201. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de los siguientes: Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26, Chem. 27, Chem. 28, Chem. 29, Chem. 30, Chem. 31, Chem. 32, Chem. 33, Chem. 34, Chem. 35, 45 Chem. 36, Chem. 37, Chem. 38, Chem. 39 y Chem. 40; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
202. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de las estructuras químicas mostradas en cualquiera de los Ejemplos 1-34, preferiblemente 1-20; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
203. Un derivado de GLP-1 seleccionado a partir de los nombres de derivados de GLP-1 mostrados en cualquiera de

los Ejemplos 1-34, preferiblemente 1-20; o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

204. El derivado de cualquiera de las realizaciones 201-203, que es un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-200.

5 205. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) o viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K).

205a. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): 40K, 41K, 42K o 43K.

10 205b. El producto intermedio de la realización 205a, que es un péptido GLP-1 de fórmula I como se ha definido en la realización 1.

205c. El producto intermedio de cualquiera de las realizaciones 205a-205b, que es un péptido GLP-1 como se ha definido en cualquiera de las realizaciones 33-40,

15 205d. El producto intermedio de cualquiera de las realizaciones 205a-205c, que es un péptido GLP-1 como se ha definido en cualquiera de las realizaciones 47-95,

206. Un producto intermedio en forma de un análogo de GLP-1, seleccionado a partir de los siguientes análogos de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1): i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R), iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41 S, 42K), iv) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40S, 41 K), v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38G, 39S, 40K), vii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39K) y viii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38S, 39S, 40G, 41A, 42P, 43K).

20 207. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-204 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 205-206 incluyendo 205a-205d y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

208. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-204 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 205-206 incluyendo 205a-205d, para uso como un medicamento.

25 209. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-204 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 205-206 incluyendo 205a-205d, para uso en

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;

30 (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;

35 (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;

(iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;

40 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o incontinencia urinaria;

45 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;

50 (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;

(viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto

- de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 5
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- 10
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 15
- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;
- 20
- (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
210. Uso de un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-204 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 205-206 incluyendo 205a-205d, en la preparación de un medicamento para
- 25
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;
- (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;
- 30
- (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;
- 35
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 40
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 45
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 50
- (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación

intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

5 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;

10 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;

(xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

15 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;

(xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o

(xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

#### 211. Un método para

20 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;

25 (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;

(iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;

30 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;

35 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como la osteoartritis y/o incontinencia urinaria;

(vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;

40 (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;

45 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

50 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado, o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia; y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;

5 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;

(xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

10 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;

(xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o

(xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas;

en el que se administra una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-204 o un análogo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 205-206 incluyendo 205a-205d.

## 15 Ejemplos

Esta parte experimental comienza con una lista de abreviaturas y continúa con una sección que incluye métodos generales para la síntesis y la caracterización de análogos y derivados de la invención. A continuación, sigue una serie de ejemplos que se refieren a la preparación de derivados de GLP-1 específicos y al final se ha incluido una serie de ejemplos relacionados con la actividad y las propiedades de estos análogos y derivados (sección titulada métodos farmacológicos).

Los ejemplos sirven para ilustrar la invención.

### Lista de abreviaturas

Aib:	Ácido $\alpha$ -aminoisobutírico (ácido 2-aminoisobutírico)
AcOH:	Ácido acético
25 API:	Ingrediente farmacéutico activo
AUC:	Área bajo la curva
BG:	Glucosa en sangre
BHK:	Riñón de cría de hámster
BW:	Peso corporal
30 Boc:	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
Bom:	benciloximetilo
BSA:	Seroalbúmina bovina
Bzl:	bencilo
CAS:	Chemical Abstracts Service
35 Clt:	2-clorotritilo
colidina:	2,4,6-trimetilpiridina
DCM:	diclorometano
Dde:	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)etilo
40 DesH:	des-amino histidina (ácido imidazopropiónico o ácido 3-(imidazol-5-il)propanoico, Imp)
DIC:	diisopropilcarbodiimida
DIPEA:	diisopropiletilamina

## ES 2 646 538 T3

	DMEM:	Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM)
	EDTA:	ácido etilendiaminotetracético
	EGTA:	ácido etilenglicol tetraacético
	FCS:	Suero de ternera fetal
5	Fmoc:	9-fluorenilmetiloxicarbonilo
	HATU:	(hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
	HBTU:	(hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
	HEPES:	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico
	HFIP:	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol o hexafluoroisopropanol
10	HOAt:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	HSA:	Albúmina sérica humano
	IBMX:	3-isobutil-1-metilxantina
15	Imp:	ácido imidazopropiónico o ácido 3-(imidazol-5-il)propanoico (también denominado des-amino histidina, DesH)
	Inp:	ácido isonipecótico
	i.v.:	por vía intravenosa
	ivDde:	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutilo
20	IVGTT:	Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa
	LCMS:	Cromatografía Líquida con Espectroscopía de Masas
	LYD:	Raza Landrace Yorkshire Duroc
	MALDI-MS:	Véase MALDI-TOF MS
25	MALDI-TOF MS:	Espectroscopía de masas láser de desorción/ionización asistida por matriz con analizador de tiempo de vuelo
	MeOH:	metanol
	Mmt:	4-metoxitritilo
	Mtt:	4-metiltritilo
	NMP:	N-metil pirrolidona
30	OBz:	éster de benzoílo
	OEG:	ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico
	OPfp:	pentafluorofenoxi
	OPnp:	para-nitrofenoxi
	OSu:	ésteres de O-succinimidilo (ésteres de hidroxisuccinimida)
35	OtBu:	éster terc butílico
	Oxyrna Pure®:	éster etílico de ácido ciano-hidroxiimino-acético
	Pbf:	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo

	PBS:	solución salina tamponada con fosfato
	PD:	Farmacodinámico
	Pen/Strep:	Penicilina/estreptomicina
	PK:	Farmacocinético
5	RP:	Fase inversa
	RP-HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
	TA:	Temperatura ambiente
	Rt:	Tiempo de retención
	s.c.:	por vía subcutánea
10	SD:	Desviación estándar
	SEC-HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaño
	SEM:	Error estándar de la media
	SPA:	Ensayo de centelleo por proximidad
	SPPS:	Síntesis peptídica en fase sólida
15	tBu:	terc. butilo
	TFA:	ácido trifluoroacético
	TIS:	triisopropilsilano
	TLC:	Cromatografía en capa fina
	Tos:	tosilato (o para-toluensulfonilo)
20	Tris:	tris(hidroximetil)aminometano o 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol
	Trt:	trifenilmetilo (tritilo)
	Trx:	ácido tranexámico
	UPLC:	Cromatografía líquida de ultra-alta resolución

Materiales y métodos

25	Éster mono-terc-butílico de ácido eicosanodioico
	Éster mono-terc-butílico de ácido docosanodioico
	Ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico
	Ácido Fmoc-tranexámico
	Ácido Fmoc-isonipecótico
30	Fmoc-Lys(Fmoc)-OH
	Fmoc-Glu-OtBu
	Ácido Fmoc-21-amino-4,7,10,13,16,19-hexaoxahenoicosanoico
	Ácido Fmoc-15-amino-4,7,10,13-tetraoxapentadecanoico
	Ácido 1-(9-fluorenilmetiloxycarbonil)amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oico
35	Alfa-(9-fluorenilmetiloxycarbonil)amino-omega-carboxi hexadeca(etilenglicol)

Métodos químicos

Esta sección se divide en dos: la sección A que se refiere a los métodos generales (de preparación (A1) y de detección

y caracterización (A2)) y la sección B, en la que se describe la preparación y caracterización de una serie de compuestos de ejemplos específicos.

## A. Métodos Generales

### A1. Métodos de preparación

5 Esta sección se refiere a métodos para la síntesis de péptidos en fase sólida (métodos SPPS, incluyendo métodos para la desprotección de aminoácidos, métodos para escindir el péptido de la resina y para su purificación), así como a métodos para detectar y caracterizar el péptido resultante (métodos LCMS, MALDI y UPLC). La síntesis de péptidos en fase sólida se puede mejorar, en algunos casos mediante el uso de dipéptidos protegidos en el enlace amida di-  
10 péptido con un grupo que puede escindirse en condiciones ácidas, tal como, pero no limitado a, 2-Fmoc-oxi-4-metoxibencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo. En los casos en los que está presente en el péptido una serina o una treonina, se pueden utilizar di-péptidos de pseudoprolina (disponibles, por ejemplo, en Novabiochem, véase también W.R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403). Los derivados de aminoácidos protegidos con Fmoc usados fueron el patrón recomendado: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-  
15 OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH o Fmoc-Val-OH, etc. proporcionados, por ejemplo, por Anaspec, Bachem, Iris Biotech o Novabiochem. Cuando no se especifica nada más, se emplea la forma L natural de los aminoácidos. El aminoácido N-terminal era Boc protegido en el grupo alfa amino (por ejemplo, Boc-His(Boc)-OH o Boc-His(Trt)-OH para péptidos con His en el extremo N-terminal). En caso de una fijación de una cadena lateral modular o un resto que se une a albúmina empleando SPPS, se utilizaron los siguientes bloques protegidos de forma adecuada, tales como, pero no limitados a ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, ácido Fmoc-tranexámico, Fmoc-Glu-OtBu y éster mono-terc-butílico de ácido eicosanodioico. Todas las operaciones indicadas a continuación se realizaron a una escala de síntesis 250 µmol.

#### 1. Síntesis del péptido de la estructura principal protegido unido a la resina

##### *Método: SPPS\_P*

25 SPPS\_P se realizó en un sintetizador de péptidos en fase sólida Prelude de Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 EE.UU.) a escala 250 µmol, utilizando un exceso de seis veces de Fmoc-aminoácidos (300 mM en NMP con HOAt 300 mM u Oxyma Pure<sup>®</sup>) con respecto a la resina cargando, por ejemplo, Fmoc-Gly-Wang de carga baja (0,35 mmol/g). La desprotección de Fmoc se realizó utilizando 20% de piperidina en NMP. El acoplamiento se realizó usando 3: 3: 3: 4 aminoácido/(HOAt u Oxyma Pure<sup>®</sup>)/DIC/colidina en NMP. Los lavados superiores con NMP y DCM (7 ml, 0,5 min, 2  
30 x 2 cada uno) se realizaron entre las etapas de desprotección y acoplamiento. Los tiempos de acoplamiento eran generalmente de 60 minutos. Algunos aminoácidos incluyendo, pero no limitados a Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Aib-OH o Boc-His(Trt)-OH estaban "doblemente acoplados", lo que significa que después del primer acoplamiento, la resina se drenaba y se añadían más reactivos (aminoácido, (HOAt u Oxyma Pure<sup>®</sup>), DIC y colidina), y se permitía que la mezcla reaccionara de nuevo (por ejemplo, 60 min).

##### *Método: SPPS\_L*

SPPS\_L se realizó en un sintetizador de péptidos Liberty basado en microondas de CEM Corp. (Matthews, NC 28106, EE.UU.) a escala 250 µmol o 100 µmol, utilizando un exceso de seis veces de Fmoc-aminoácidos (300 mM en NMP con HOAt 300 mM u Oxyma Pure<sup>®</sup>) con respecto a la resina cargando, por ejemplo, Fmoc-Gly-Wang de carga baja (0,35 mmol/g). La desprotección de Fmoc se realizó utilizando 5% de piperidina en NMP hasta 75°C durante 30 segundos, en donde, después de drenar la resina y lavar con NMP, se repitió la desprotección de Fmoc, esta vez durante  
40 2 minutos a 75°C. El acoplamiento se realizó usando 1: 1: 1 aminoácido/(HOAt u Oxyma Pure<sup>®</sup>)/DIC en NMP. Los tiempos de acoplamiento y las temperaturas eran generalmente desde 5 minutos hasta 75°C. Tiempos de acoplamiento más largos se utilizaron para reacciones a mayor escala, por ejemplo 10 min. Los aminoácidos de histidina se acoplaron de forma doble a 50°C, o de forma cuádruple si el aminoácido anterior estaba impedido estéricamente (por ejemplo, Aib). Los aminoácidos de arginina se acoplaron a TA durante 25 minutos y después se calentaron a 75°C durante 5 min. Algunos aminoácidos tales como Aib, pero no limitados a los mismos, estaban "doblemente acoplados", lo que significa que después del primer acoplamiento (por ejemplo, 5 min a 75°C), la resina se drena y se añaden más reactivos (aminoácido, (HOAt u Oxyma Pure<sup>®</sup>) y DIC) y la mezcla se calienta de nuevo (por ejemplo, 5 min a 75°C). Los lavados con NMP (5 x 10 ml) se realizaron entre las etapas de desprotección y acoplamiento.

#### 2. Síntesis de ligante albúmina (cadena lateral)

El éster mono-terc-butílico de ácido eicosanodioico se puede preparar como se conoce en la técnica. Para un método, se puede consultar el documento WO 2010102886 A1.

El éster mono-terc-butílico de ácido docosanodioico se puede preparar como se ejemplifica a continuación:

55 Se añadió gota a gota una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (94,1 ml, 94,1 mmol) a una solución de éster mono-terc-butílico de ácido icosanedioico (25,0 g, 62,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (140 ml) a 0°C bajo argón. La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, después se retiró el baño



de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (250 ml, 2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99:1). Las fracciones con producto puro se evaporaron, el residuo se cromatografió de nuevo (eluyente: diclorometano/metanol 99:1). Los productos se combinaron y se secaron a vacío produciendo éster terc-butílico de ácido 20-hidroxi-icosanoico como un sólido blanco.

Rendimiento: 16,50 g (68%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 3,64 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,65-1,51 (m, 4 H); 1,45 (s, 9 H); 1,36-1,21 (m, 30 H).

El alcohol preparado anteriormente (16,5 g, 42,9 mmol) se disolvió en diclorometano seco (90 ml). Se añadió trietilamina (9,00 ml, 64,4 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de mesilo (4,00 ml, 51,5 mmol). Después de 1 hora, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml), solución al 5% de carbonato de sodio (2 x 100 ml) y agua (100 ml). Después de secar con sulfato de sodio anhidro, filtración y evaporación de los disolventes, se obtuvo éster terc-butílico de ácido 20-metanosulfonilo-icosanoico como un sólido blanco.

Rendimiento: 19,80 g (100%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2 H); 3,01 (s, 3 H); 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,81-1,68 (m, 2 H); 1,63-1,51 (m, 2 H); 1,44 (s, 9 H); 1,34-1,22 (m, 30 H).

El mesilato preparado anteriormente (17,8 g, 38,5 mmol) se disolvió en acetona (250 ml) y se añadió bromuro de litio (6,69 g, 77,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. Después de enfriar, el disolvente se evaporó, se añadió acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se extrajo con solución al 5% de bicarbonato de sodio (3 x 170 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto se secó a vacío para proporcionar éster terc-butílico de ácido 20-bromo-icosanoico como un sólido blanco. Rendimiento: 17,10 g (99%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 3,41 (t, J=6,9 Hz, 2 H); 2,20 (t, J=7,4 Hz, 2 H); 1,90-1,77 (m, 2 H); 1,64-1,50 (m, 2 H); 1,43 (s, 9 H); 1,34-1,13 (m, 30 H).

Hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 3,96 g, 99,0 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) bajo nitrógeno. Se añadió malonato de dimetilo (22,6 ml, 198 mmol) y la mezcla de reacción se calentó brevemente a 100°C, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió la solución de éster terc-butílico de ácido 20-bromo-icosanoico (14,8 g, 33,0 mmol) preparada anteriormente en *N,N*-dimetilformamida (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (150 ml) y la solución orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 96:4 a 93:7) proporcionando éster 1-metilico de éster 22-terc-butílico de ácido 2-metoxicarbonil-docosanodioico como un sólido blanco.

Rendimiento: 16,10 g (97%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 3,74 (s, 6 H); 3,36 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,95-1,84 (m, 2 H); 1,64-1,51 (m, 2 H); 1,44 (s, 9 H); 1,34-1,21 (m, 32 H).

El éster 1-metilico de éster 22-terc-butílico de ácido 2-metoxicarbonil-docosanodioico preparado anteriormente (16,1 g, 32,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (85 ml) y se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (4,07 g, 96,9 mmol) en agua (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto se secó a vacío para proporcionar éster 22-terc-butílico de ácido 2-carboxi-docosanodioico como un sólido blanco.

Rendimiento: 14,50 g (95%).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{H}}$ ): 3,44 (t, J=7,4 Hz, 1 H); 2,22 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 2,00-1,89 (m, 2 H); 1,63-1,52 (m, 2 H); 1,45 (s, 9 H); 1,37-1,20 (m, 32 H).

El éster 22-terc-butílico de ácido 2-carboxi-docosanodioico (14,5 g, 30,8 mmol) se disolvió en tolueno (170 ml) y se calentó a reflujo a 110°C durante 48 h. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 97:3) proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 5,25 g (40%).

Rendimiento total: 5,25 g (25%)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, delta<sub>H</sub>): 2,35 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 2,21 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,68-1,53 (m, 4 H); 1,45 (s, 9 H); 1,35-1,22 (m, 32 H).

### 3. Fijación de cadenas laterales al péptido de la estructura principal protegido unido a la resina

- 5 Cuando está presente una acilación en una cadena lateral de lisina, el grupo amino épsilon de la lisina que se iba a acilar, estaba protegido ya fuera con Mtt, Mmt, Dde, ivDde o Boc, dependiendo de la ruta para la fijación del resto de acción prolongada y el enlazador. La desprotección de Dde o ivDde se realizó con 2% de hidrazina en NMP (2 x 20 ml, cada uno 10 min) seguida de lavados con NMP (4 x 20 ml). La desprotección de Mtt o Mmt se realizó con 2% de TFA y 2-3% de TIS en DCM (5 x 20 ml, cada uno 10 min) seguida de DCM (2 x 20 ml), 10% de MeOH y 5% de DIPEA en lavados con DCM (2 x 20 ml) y NMP (4 x 20 ml) o mediante tratamiento con hexafluoroisopropanol/DCM (75:25, 5 x 20 ml, cada uno 10 min) seguido de lavados como anteriormente. En algunos casos, el grupo Mtt se eliminó mediante etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Liberty. La desprotección de Mtt se realizó con hexafluoroisopropanol o hexafluoroisopropanol/DCM (75:25) a temperatura ambiente durante 30 min, seguida de un lavado con DCM (7 ml x 5), seguido por lavados con NMP (7 ml x 5). El resto de acción prolongada y/o el enlazador se pueden fijar al péptido ya sea por acilación del péptido unido a la resina o por acilación en solución del péptido sin protección. En caso de fijación del resto de acción prolongada y/o el enlazador a la peptidil resina protegida, la fijación puede ser modular utilizando SPPS y componentes fundamentales protegidos adecuadamente.

*Método:* SC\_P

- 20 El grupo protector N-ε-lisina se eliminó como se ha descrito anteriormente y la modificación química de la lisina se realizó a través de una o varias etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Prelude, usando componentes fundamentales adecuadamente protegidos, como se ha descrito anteriormente. Se llevaron a cabo acoplamientos dobles como se ha descrito en SPPS\_P con 3 horas por acoplamiento.

*Método:* SC\_L

- 25 El grupo protector N-ε-lisina se eliminó como se ha descrito anteriormente y la modificación química de la lisina se realizó a través de una o varias etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Liberty, usando componentes fundamentales adecuadamente protegidos como se ha descrito anteriormente. Se llevaron a cabo acoplamientos dobles como se ha descrito en SPPS\_L.

### 4. Escisión del péptido unido a la resina con o sin cadenas laterales fijadas y purificación *Método:* CP\_M1

- 30 Después de la síntesis, la resina se lavó con DCM y el péptido se escindió de la resina mediante un tratamiento de 2-3 horas con TFA/TIS/agua (95/2,5/2,5 o 92,5/5/2,5), seguido de precipitación con éter dietílico. El péptido se disolvió en un disolvente adecuado (tal como, por ejemplo, ácido acético al 30%) y se purificó mediante RP-HPLC estándar en una columna C18, de 5 μm, usando acetonitrilo/agua/TFA. Las fracciones se analizaron mediante una combinación de métodos UPLC, MALDI y LCMS y las fracciones apropiadas se reunieron y se liofilizaron.

- 35 Si se desea, el contraíón del péptido se puede intercambiar con sodio utilizando los métodos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, aprox. 2 g de péptido se disolvieron en 250 ml de acetonitrilo/agua (50/50) y se cargaron en una columna Waters X-Bridge C8, 5 μm, de 50x250 mm, en un sistema de RP-HPLC preparativa. Después de la carga, la columna se lavó con agua durante 8 minutos con un caudal de 60 ml/min y NaOH 0,01 N pH 11 con un caudal de 60 ml/min durante 2 x 8 min. La sal de sodio del péptido eluyó usando un flujo isocrático de agua a 60 ml/min durante 10 min, seguido de un gradiente lineal de 5% a 85% de acetonitrilo durante 30 min.

- 40 *Método:* CP\_M2

- 45 Después de la síntesis, la resina se lavó con DCM y el péptido se escindió de la resina mediante un tratamiento de 2-3 horas con TFA/TIS/agua (95/2,5/2,5 o 92,5/5/2,5), seguido de precipitación con éter dietílico. El péptido se disolvió en un disolvente adecuado (tal como, por ejemplo, ácido acético al 30%) y se purificó mediante RP-HPLC estándar en una columna C18 Kinetex de 5 μm, eluyendo con una mezcla binaria de diamonihidrogenofosfato 0,09 M en agua/acetonitrilo (90:10, pH 3,0) y acetonitrilo/2-propanol/agua (60:20:20). El péptido se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC estándar en una columna C18, de 5 μm, usando acetonitrilo/agua/TFA. Las fracciones se analizaron mediante una combinación de métodos UPLC, MALDI y LCMS y las fracciones apropiadas se reunieron y se liofilizaron.

- 50 Si se desea, el contraíón del péptido se puede intercambiar con sodio utilizando los métodos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, aprox. 2 g de péptido se disolvieron en 250 ml de acetonitrilo/agua (50/50) y se cargaron en una columna Waters X-Bridge C8, 5 μm, 50x250 mm, en un sistema de RP-HPLC preparativa. Después de la carga, la columna se lavó con agua durante 8 minutos con un caudal de 60 ml/min y NaOH 0,01 N pH 11 con un caudal de 60 ml/min durante 2 x 8 min. La sal de sodio del péptido eluyó usando un flujo isocrático de agua a 60 ml/min durante 10 min, seguido de un gradiente lineal de 5% a 85% de acetonitrilo durante 30 min.

A2. Métodos generales para la detección y caracterización1. Métodos LC-MS*Método:* LCMS01v1

5 LCMS01v1 se realizó con una configuración que consistía en un sistema de UPLC de Waters Acquity y un espectrómetro de masas LCT Premier XE de Micromass. Eluyentes: A: 0,1% de ácido fórmico en agua; B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo. El análisis se realizó a TA inyectando un volumen apropiado de la muestra (preferiblemente 2-1 µl) sobre la columna, la cual eluyó con un gradiente de A y B. Las condiciones de la UPLC, los ajustes del detector y los ajustes del espectrómetro de masas eran: Columna: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1,7 µm, 2,1 mm x 50 mm. Gradiente: Lineal 5% - 95% de acetonitrilo durante 4,0 min (alternativamente 8,0 min) a 0,4 ml/min. Detección: 214 nm (salida de análogo desde TUV (detector de UV sintonizable)) Modo de ionización MS: API-ES. Barrido: 100-2000 amu (alternativamente 500-2000 amu), etapa 0,1 amu.

2. Método UPLC*Método:* UPLC02v01

15 El análisis RP se realizó utilizando un sistema de UPLC de Waters equipado con un detector de banda dual. Las detecciones de UV a 214 nm y 254 nm se recogieron usando una columna ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1,7 µm, 2,1 mm x 150 mm, 40°C. El sistema de UPLC estaba conectado a dos depósitos de eluyente que contenían A: 99,95% de H<sub>2</sub>O, 0,05% de TFA; B: 99,95% de CH<sub>3</sub>CN, 0,05% de TFA. Se utilizó el siguiente gradiente lineal: 95% de A, 5% de B hasta 95% de A, 5% de B durante 16 minutos con un caudal de 0,40 ml/min.

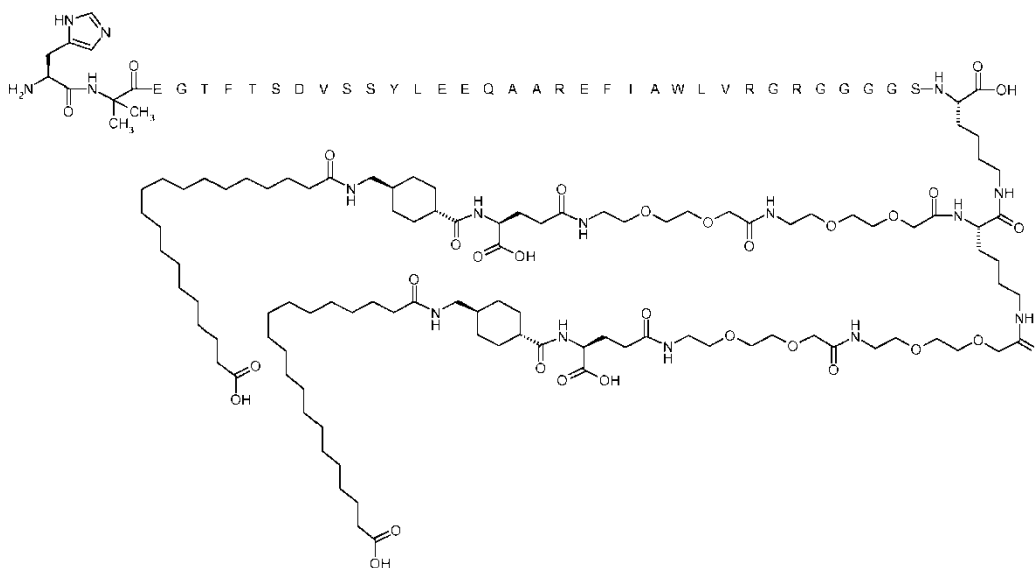
3. Método MALDI-MS*Método:* MALDI01v01

20 Los pesos moleculares se determinaron utilizando espectroscopía de masas láser de desorción e ionización asistida por matriz con analizador de tiempo de vuelo, registrados en un Microflex o Autoflex (Bruker). Se utilizó una matriz de ácido alfa-ciano-4-hidroxi cinámico.

B. Síntesis de compuestos de la invención25 Ejemplo 1

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-Gly-Gly-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 21:



30 El péptido es SEQ ID NO: 2.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

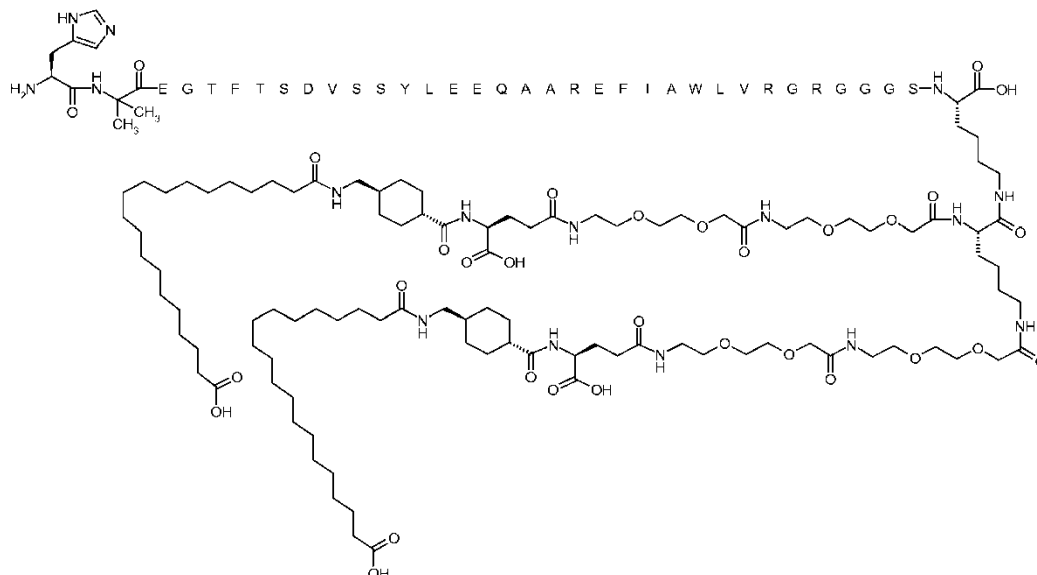
UPLC02v01: Rt = 11,8 min

LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/3 = 1927; m/4= 1445; m/5 = 1156

Ejemplo 2

5 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-Gly-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 22:



El péptido es SEQ ID NO: 3.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

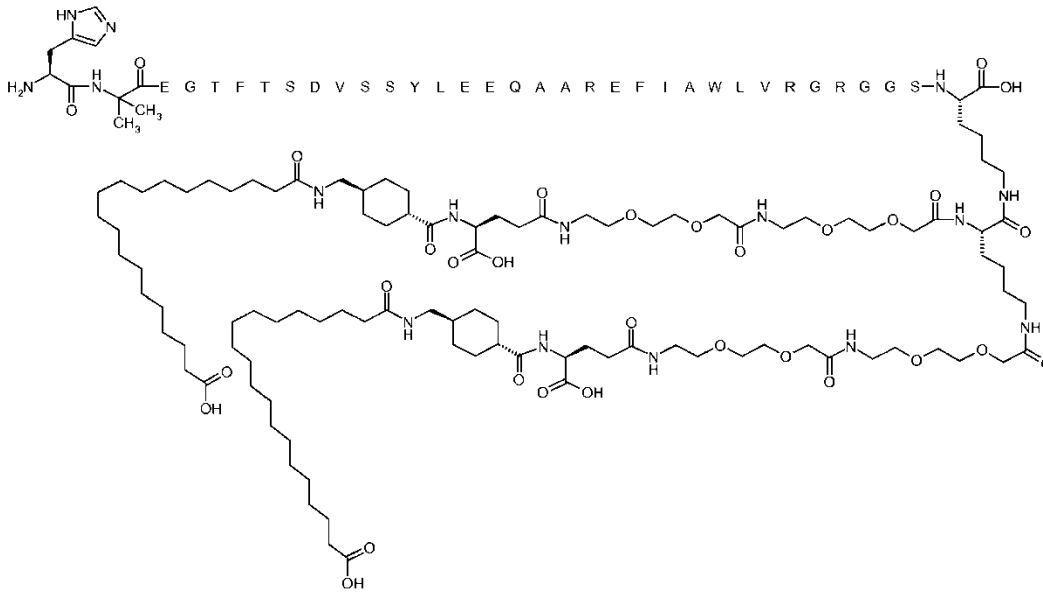
UPLC02v01: Rt = 11,3 min

10 LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/3 = 1908; m/4 = 1431; m/5 = 1145

Ejemplo 3

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-Gly-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

15 Chem. 23:



El péptido es SEQ ID NO: 4.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

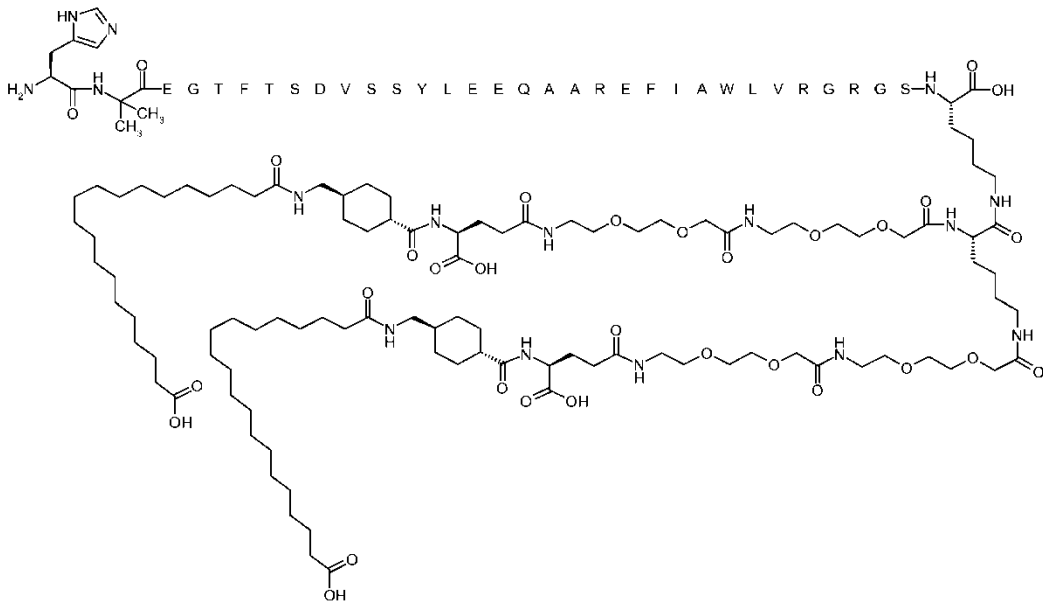
UPLC02v01: Rt = 11,3 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/3 = 1889; m/4 = 1417; m/5 = 1134

Ejemplo 4

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxionadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

10 Chem. 24:



El péptido es SEQ ID NO: 5.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

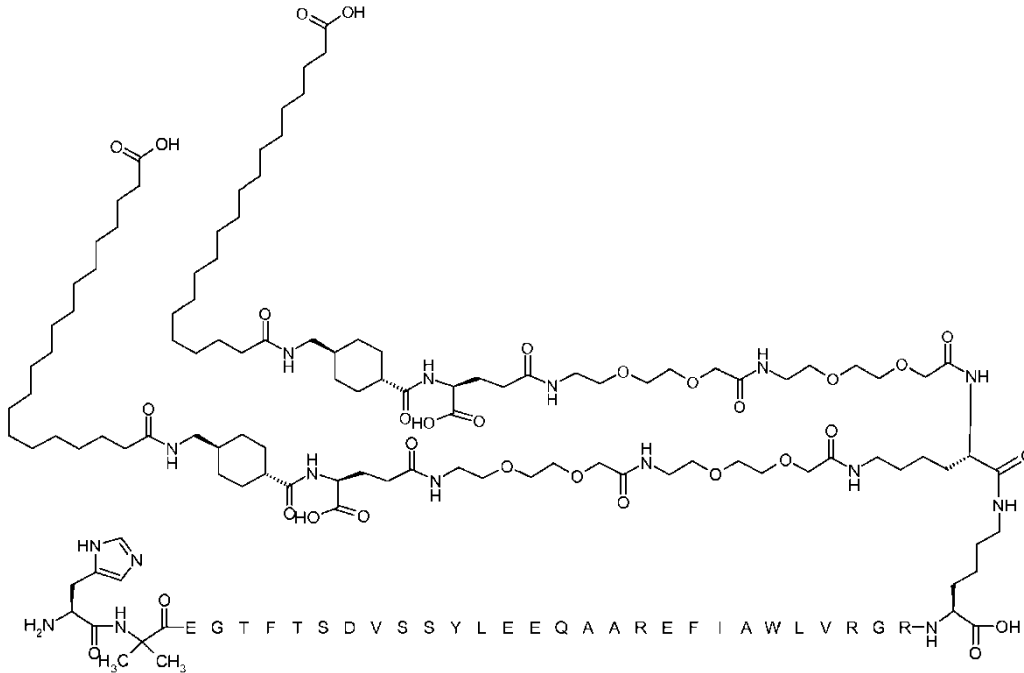
UPLC02v01: Rt =11,4 min

15 LCMS01v01: Rt =2,8 min, m/4 = 1403; m/5 = 1122

Ejemplo 5

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

5 Chem. 25:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_L; CP\_M1

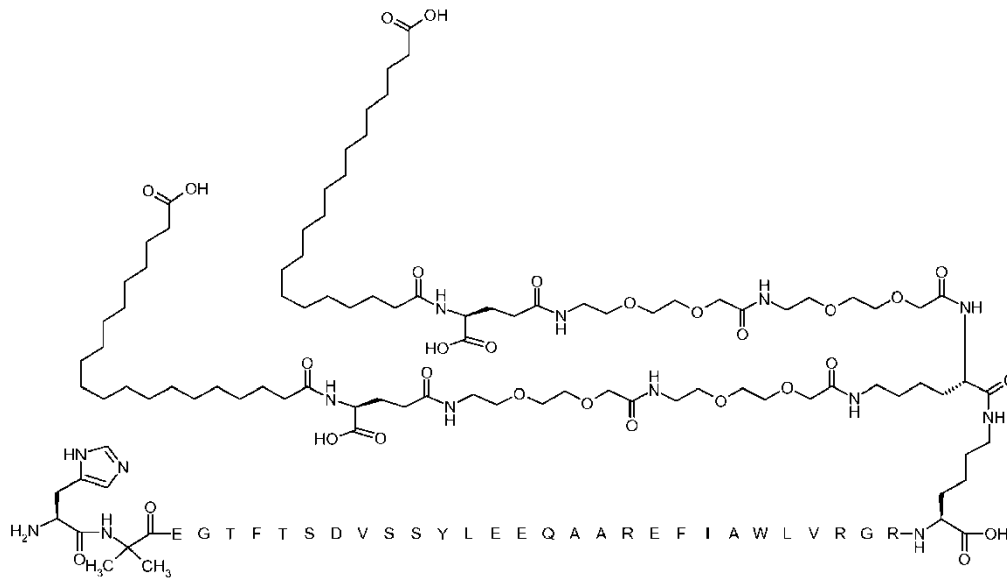
UPLC02v01: Rt = 11,4 min

10 LCMS01v01: Rt = 2,5 min, m/3 = 1822; m/4 = 1367; m/5 = 1094

Ejemplo 6

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

15 Chem. 26:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_L; SC\_L; CP\_M1

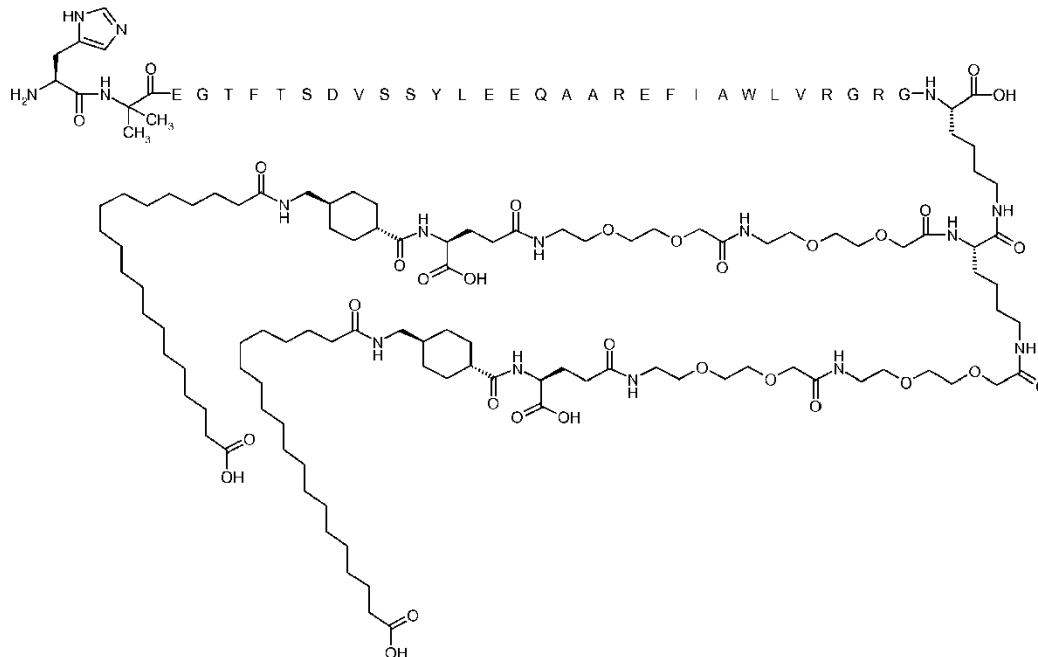
UPLC02v01: Rt = 10,7 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/3 = 1729; m/4 = 1297; m/5 = 1038

Ejemplo 7

N{Alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

10 Chem. 27:



El péptido es SEQ ID NO: 7.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

UPLC02v01: Rt = 11,3 min

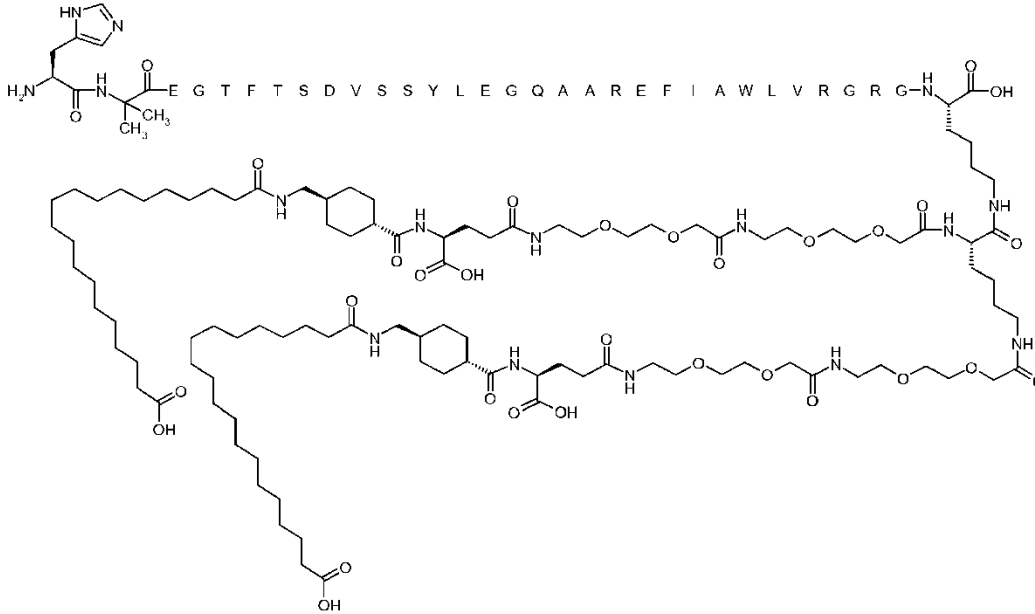
LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/3 = 1841; m/4 = 1381; m/5 = 1105

Ejemplo 8

N{Alfa}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

5

Chem. 28:



El péptido es SEQ ID NO: 8.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

10 UPLC02v01: Rt = 11,4 min

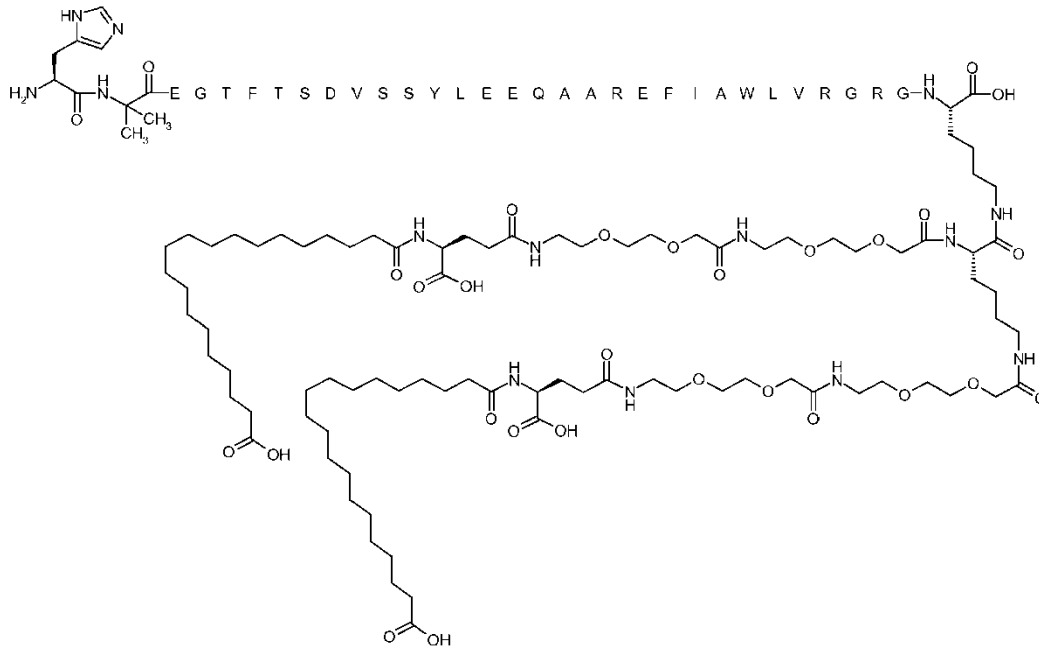
LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/3 = 1817; m/4 = 1363; m/5 = 1090

Ejemplo 9

N{Alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

15 Chem. 29:





El péptido es SEQ ID NO: 7.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

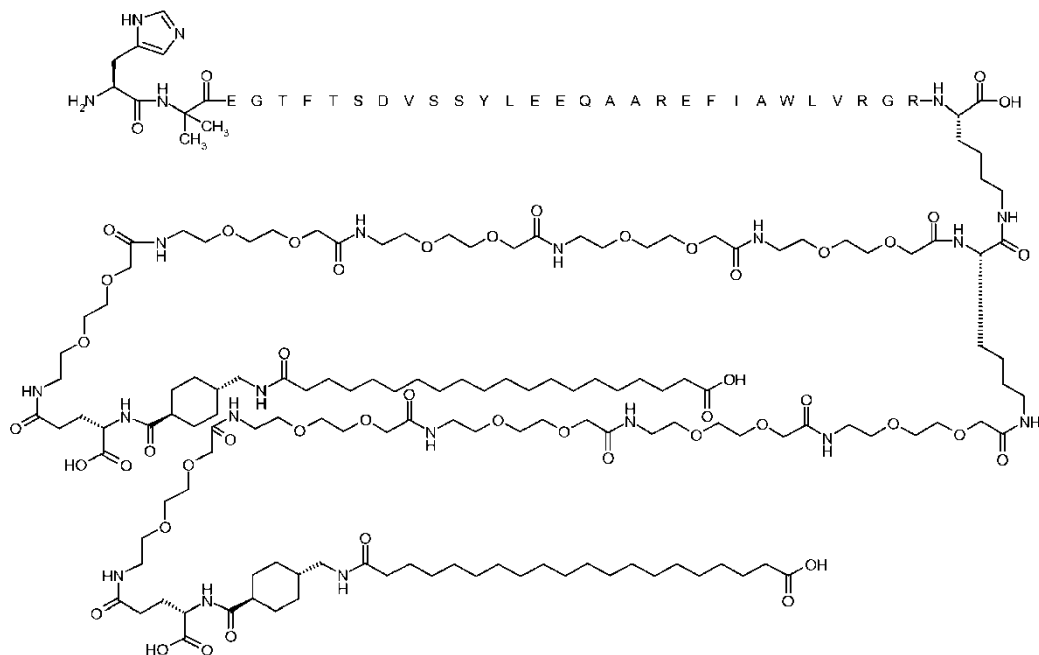
UPLC02v01: Rt = 10,8 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/3 = 1748; m/4 = 1311; m/5 = 1049

Ejemplo 10

10 N{Épsilon-37}-[2S)-2,6-bis[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoil-amino)metil]ciclohexanocarbil]amino]buta-noil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]a cetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 30:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

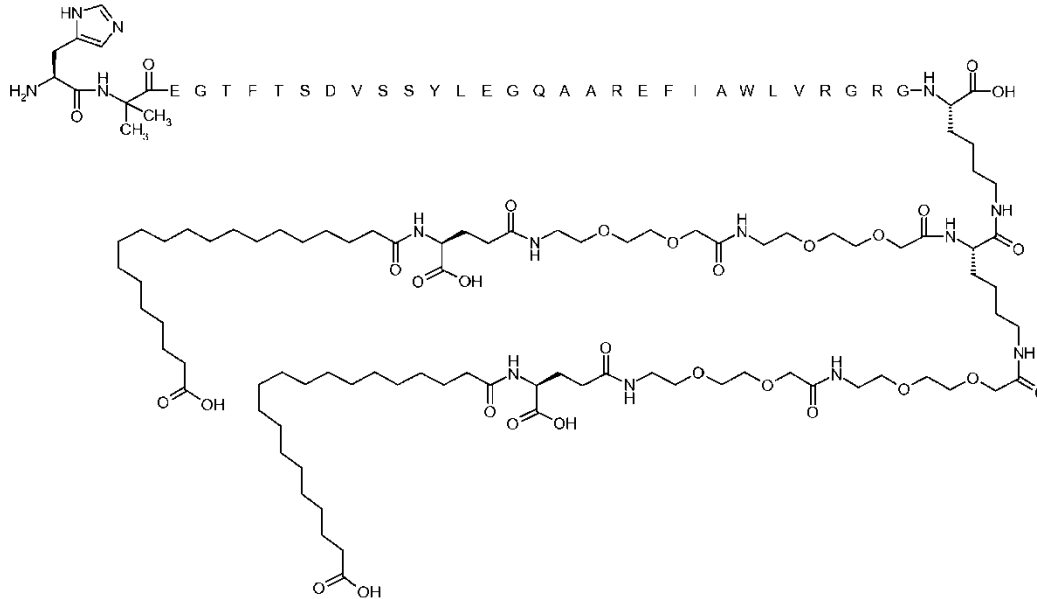
UPLC02v01: Rt = 9,7 min

LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/4 = 1584; m/5 = 1268; m/6 = 1056

Ejemplo 11

- 5 N{Alfa}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 31:



El péptido es SEQ ID NO: 8.

- 10 Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

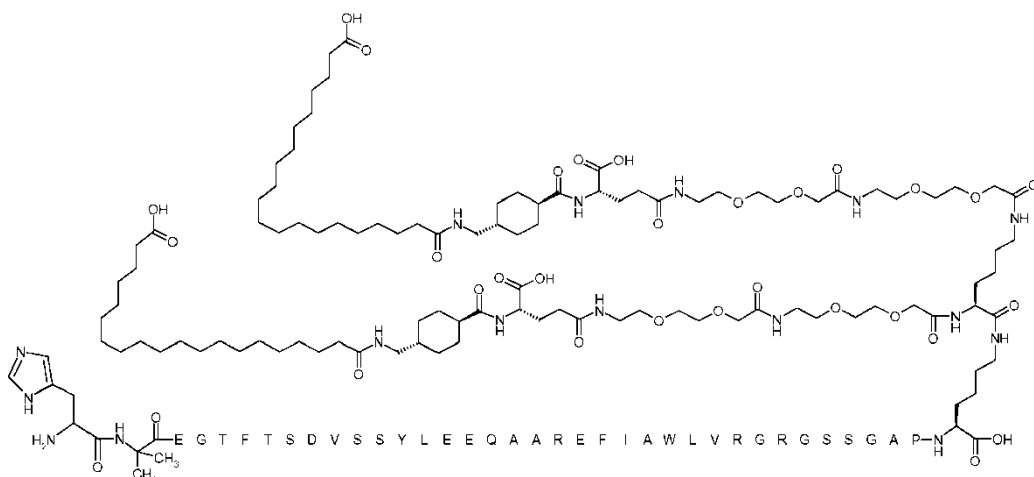
UPLC02v01: Rt = 10,8 min

LCMS01v01: Rt = 2,6, m/3 = 1725; m/4 = 1294; m/5 = 1035

Ejemplo 12

- 15 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 32:



El péptido es SEQ ID NO: 9.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

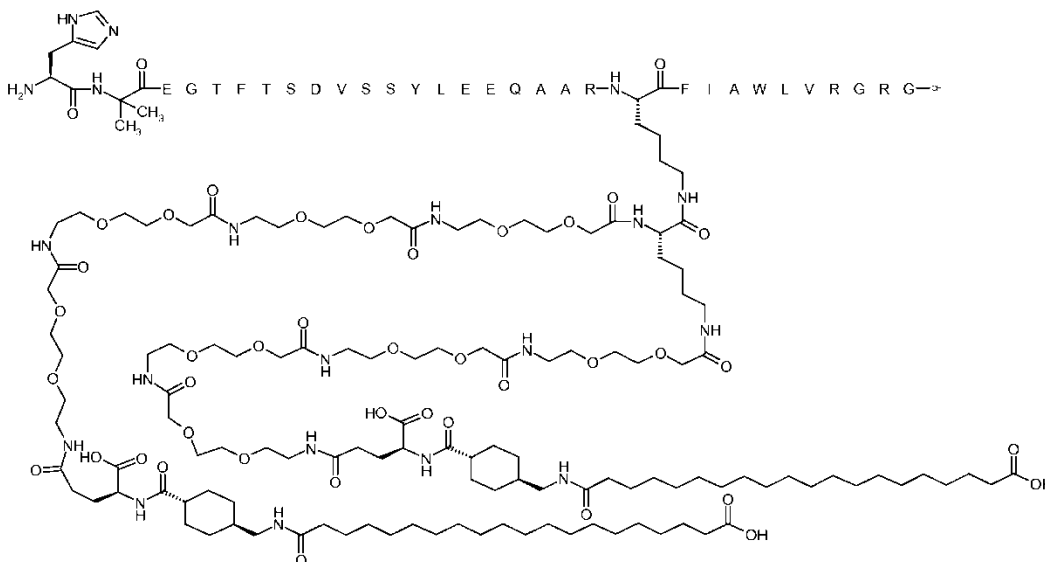
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/4 = 1481; m/5 = 1186; m/6 = 988

Ejemplo 13

10 N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoil-amino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 33:



El péptido es SEQ ID NO: 10.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

15 UPLC02v01: Rt = 11,1 min

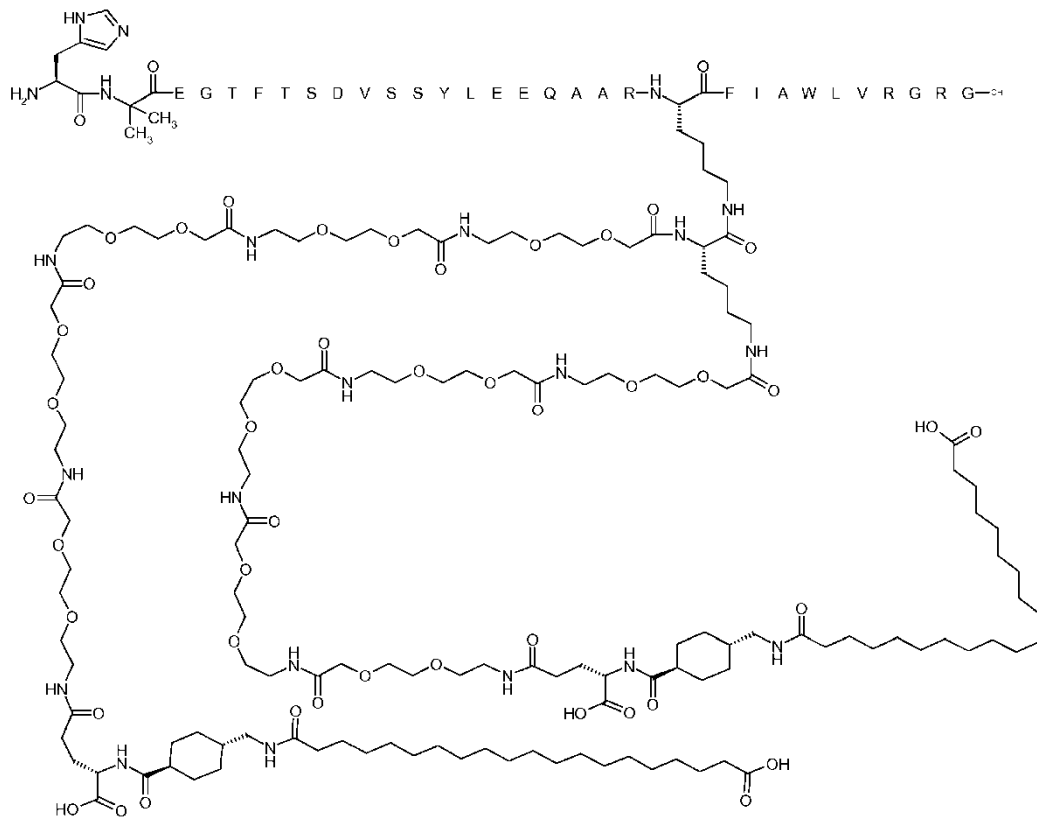
LCMS01v01: Rt = 2,5 min, m/3 = 1991; m/4 = 1493; m/5 = 1195

Ejemplo 14

N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoil-

amino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]a  
cetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 34:



El péptido es SEQ ID NO: 10.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

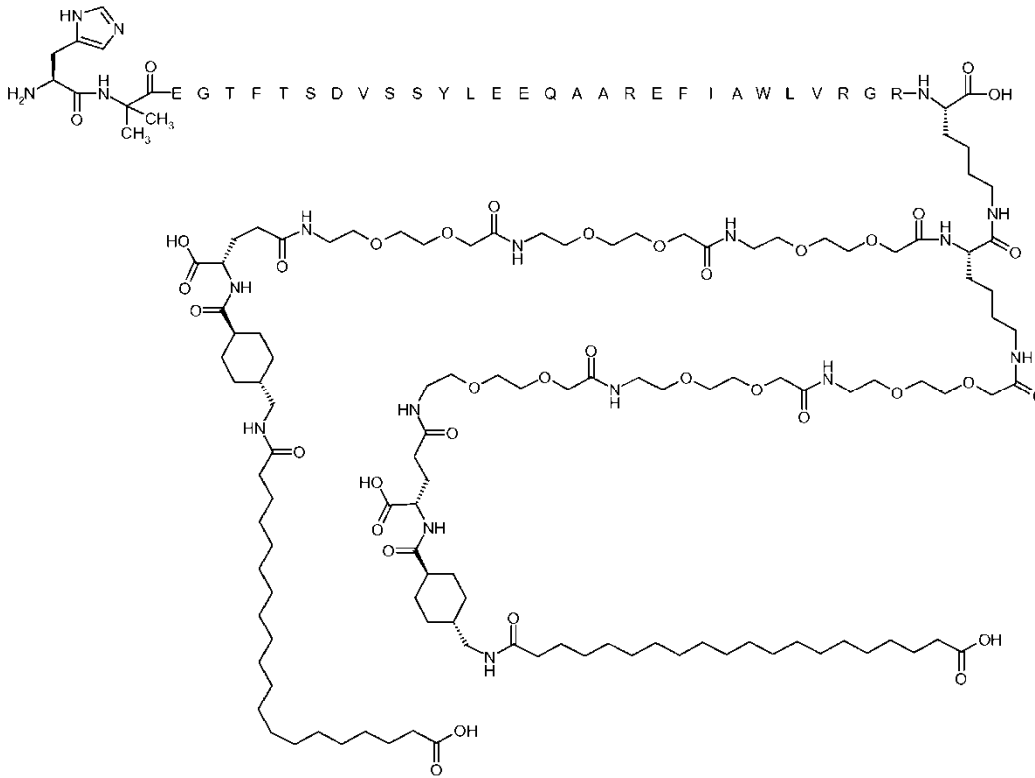
UPLC02v01: Rt = 11,0 min

LCMS01v01: Rt = 2,5 min, m/4 = 1566; m/4 = 1253; m/5 = 1045

#### 10 Ejemplo 15

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 35:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

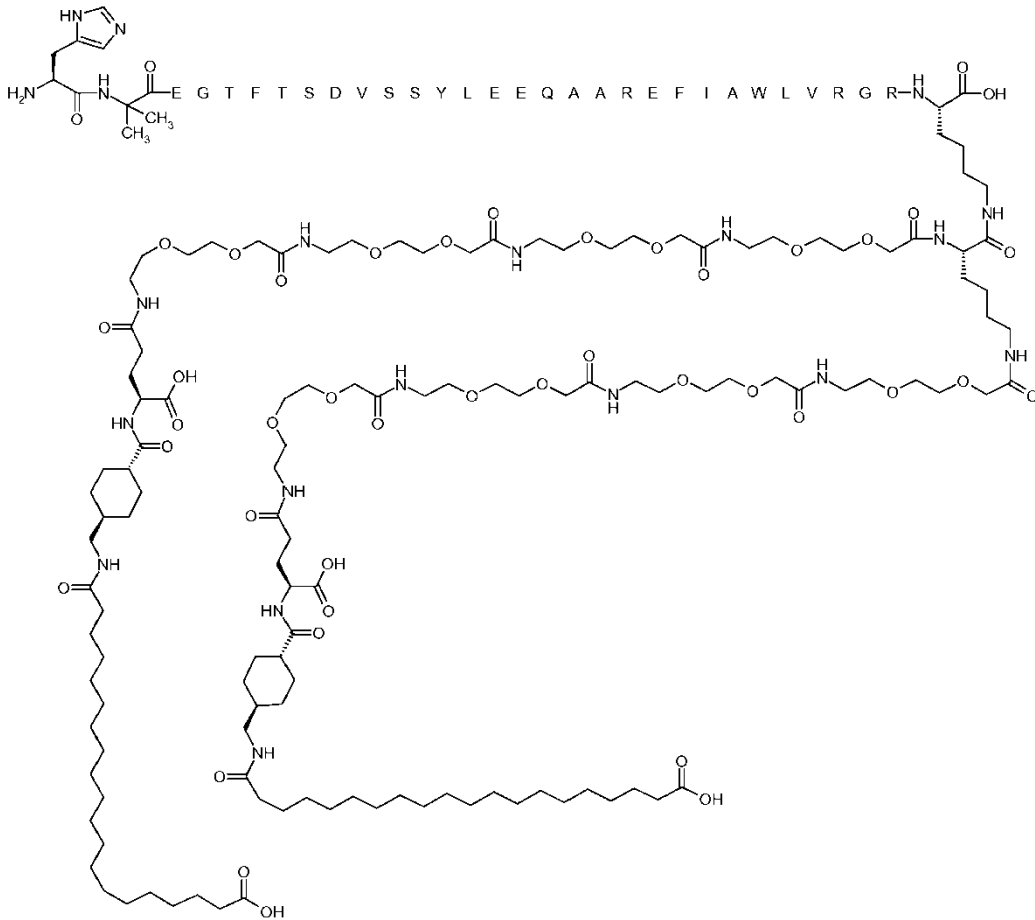
UPLC02v01: Rt = 11,1 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,1, m/3 = 1918; m/4 = 1439,3; m/5 = 1151

Ejemplo 16

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoila-  
 amino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]buta-  
 noil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-  
 10 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 36:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

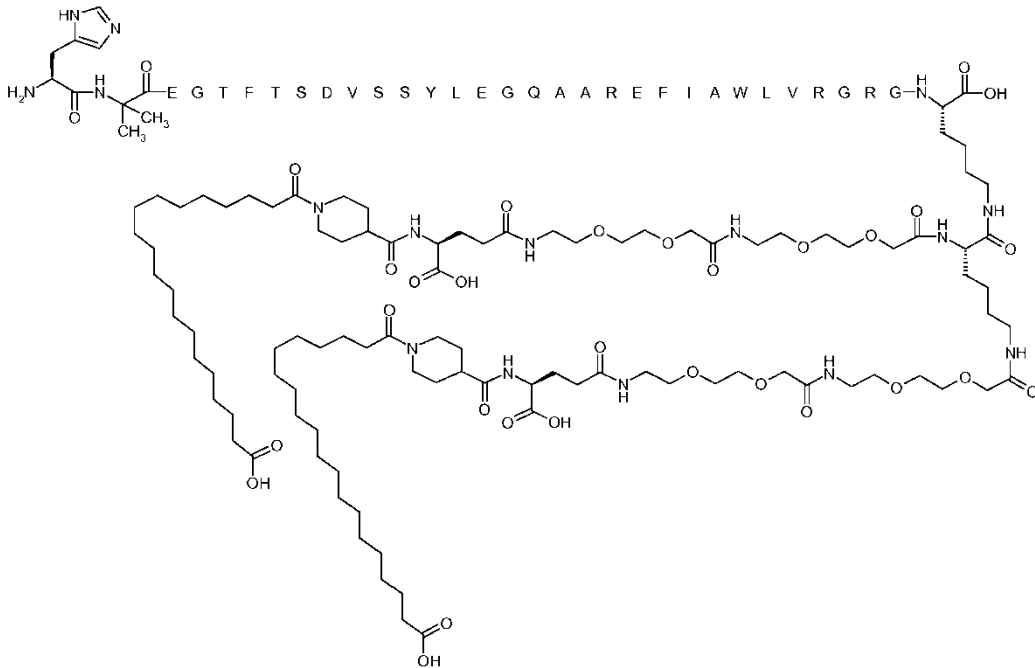
UPLC02v01: Rt = 12,4 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,1, m/4 = 1512; m/5 = 1210; m/6 = 1008

Ejemplo 17

N{Alfa}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}{(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidina-4-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

10 Chem. 37:



El péptido es SEQ ID NO: 8.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

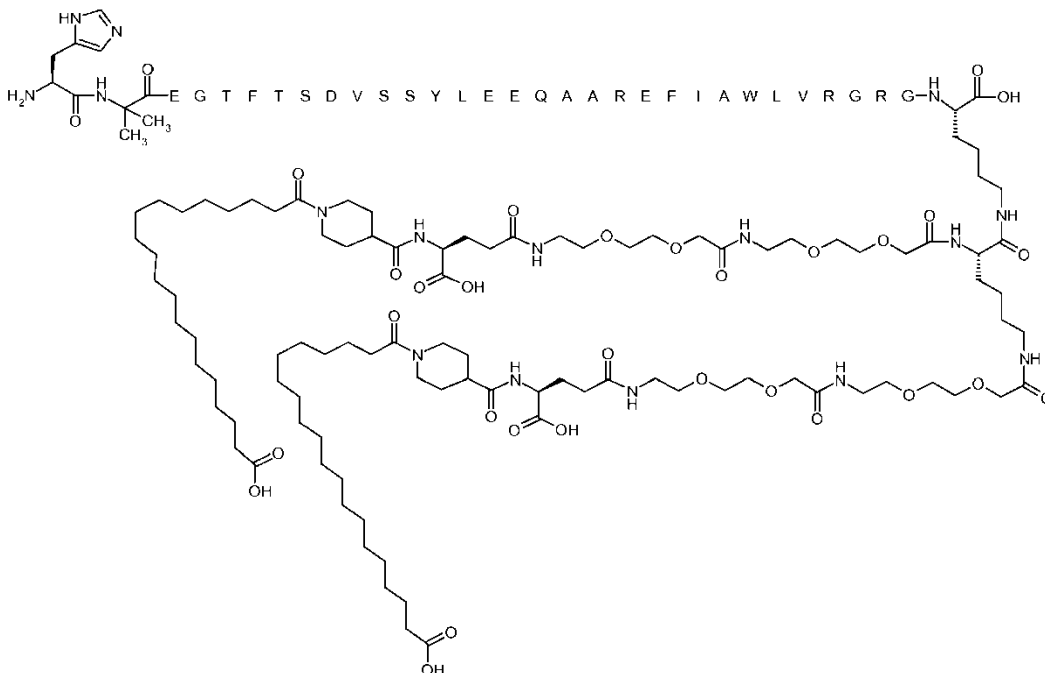
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,7 min, m/3 = 1798; m/4 = 1349; m/5 = 1079

Ejemplo 18

N{Alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidina-4-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

10 Chem. 38:



El péptido es SEQ ID NO: 7.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

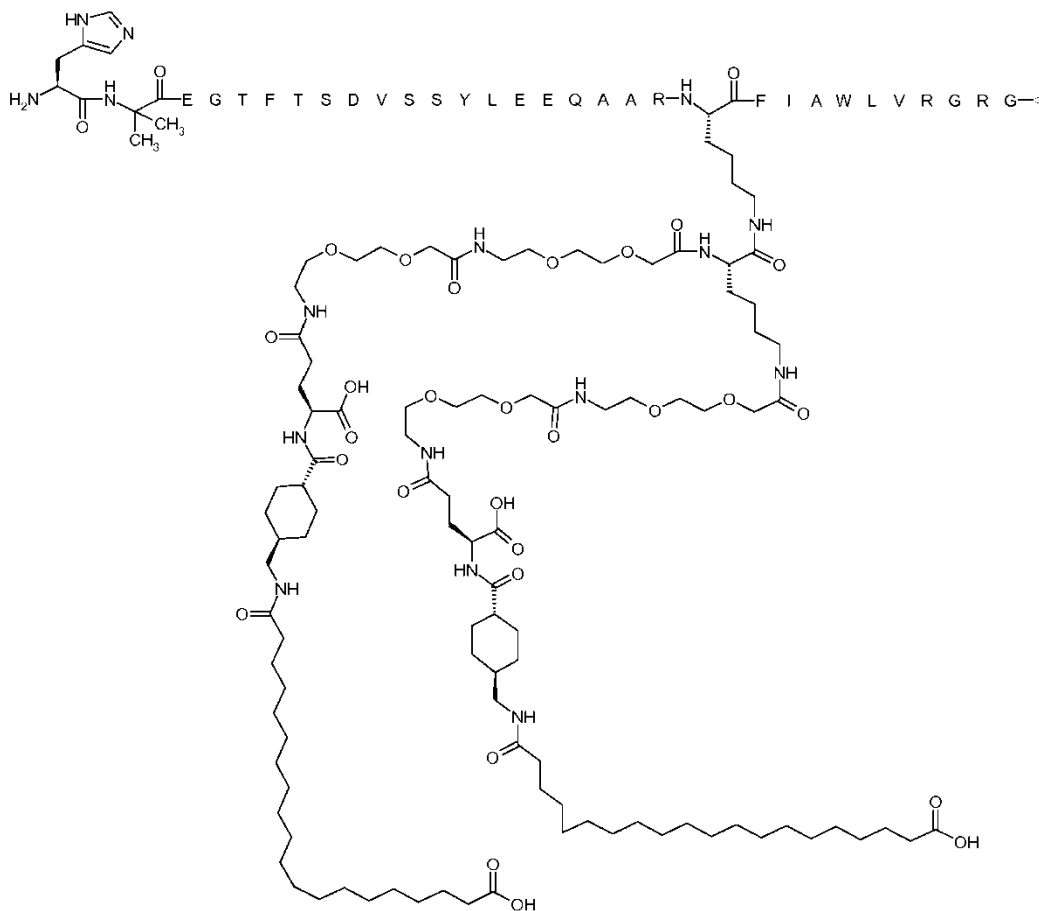
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

MALDI01v01: calc. m/z = 5464; observado m/z = 5464

Ejemplo 19

- 5 N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexano-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 39:



- 10 El péptido es SEQ ID NO: 10.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

UPLC02v01: Rt = 10,8 min

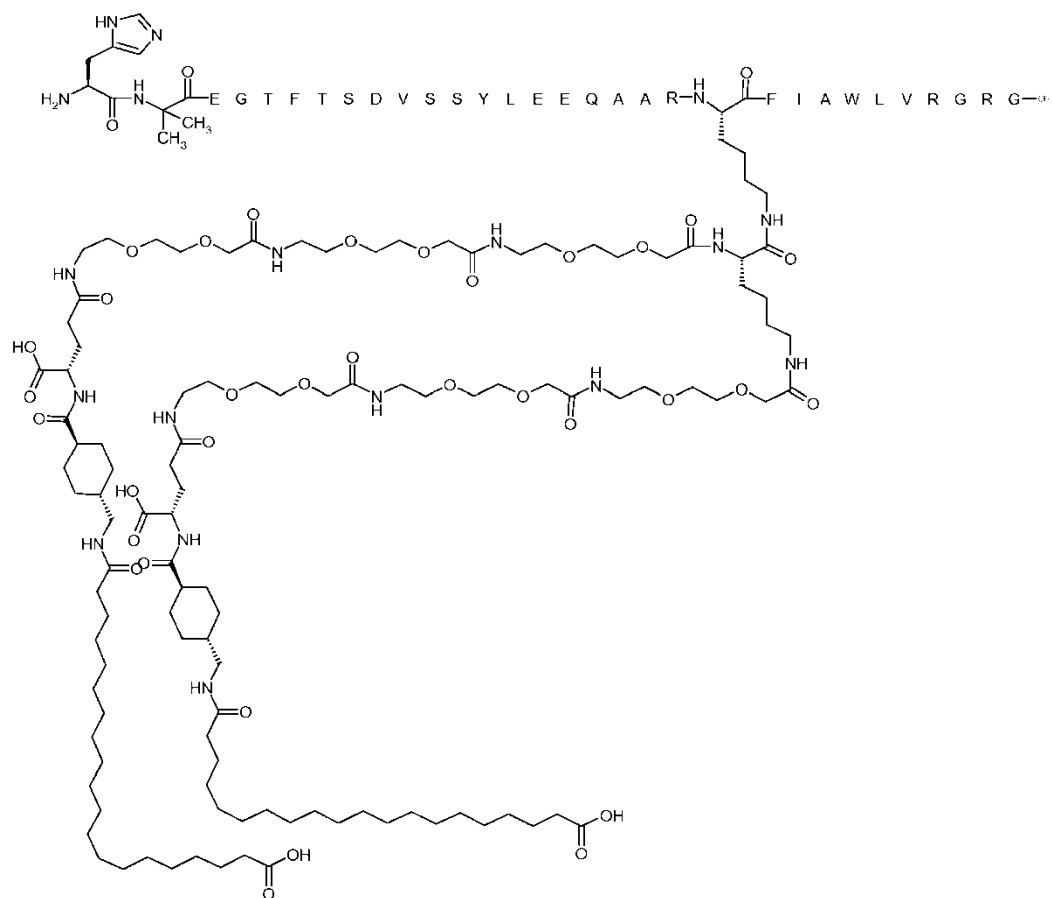
LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/4 = 1798; m/4 = 1349; m/5 = 1079

Ejemplo 20:

- 15 N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 40:





El péptido es SEQ ID NO: 10.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

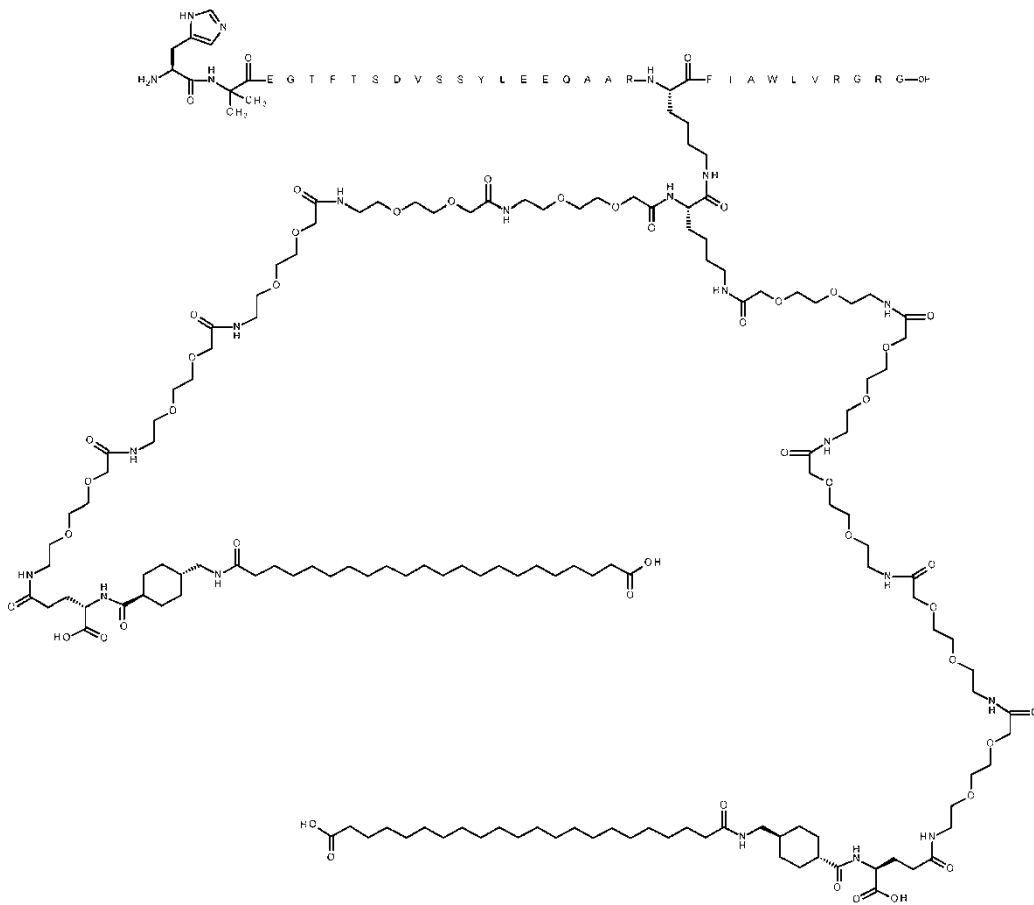
UPLC02v01: Rt = 10,5 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,6 min, m/4 = 1894; m/4 = 1421; m/5 = 1137

Ejemplo 21:

10 N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(21-carboxihenicanoil-amino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]a cetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 41:



El péptido es SEQ ID NO: 10.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

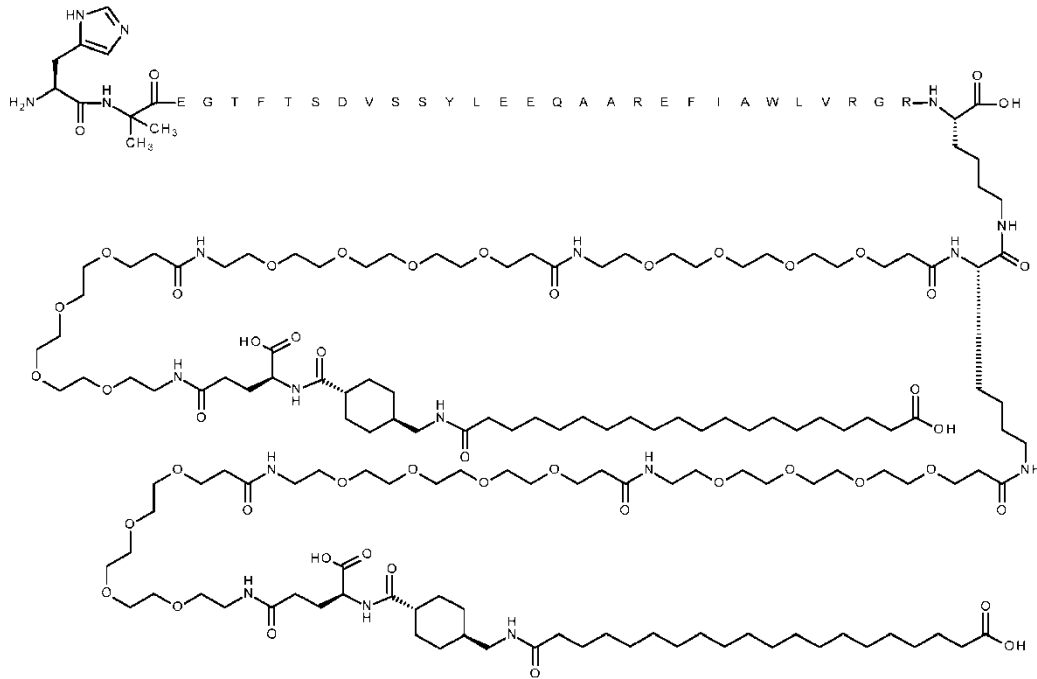
UPLC02v01: Rt = 11,9 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8 min; m/4 = 1580; m/5 = 1265

Ejemplo 22:

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

10 Chem. 42:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M2

UPLC02v01: Rt = 11,0 min

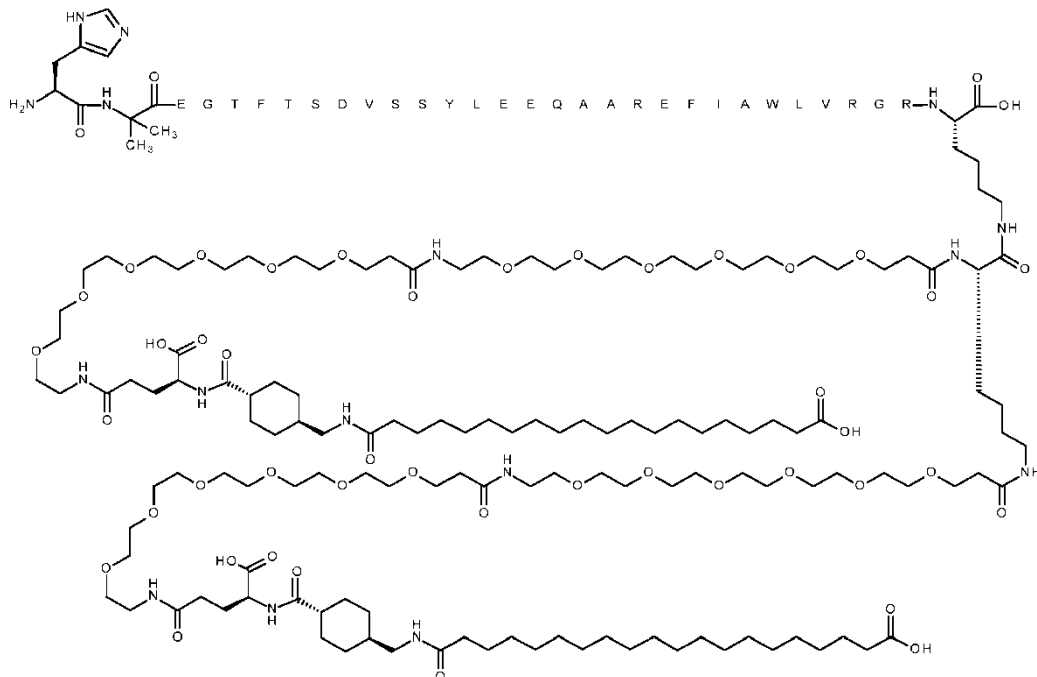
5 LCMS01v01: Rt = 2,4; m/4 = 1593; m/5 = 1274

Ejemplo 23:

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoil-amino)metil]ciclohexanocarboxil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila-amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

10

Chem. 43:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M2

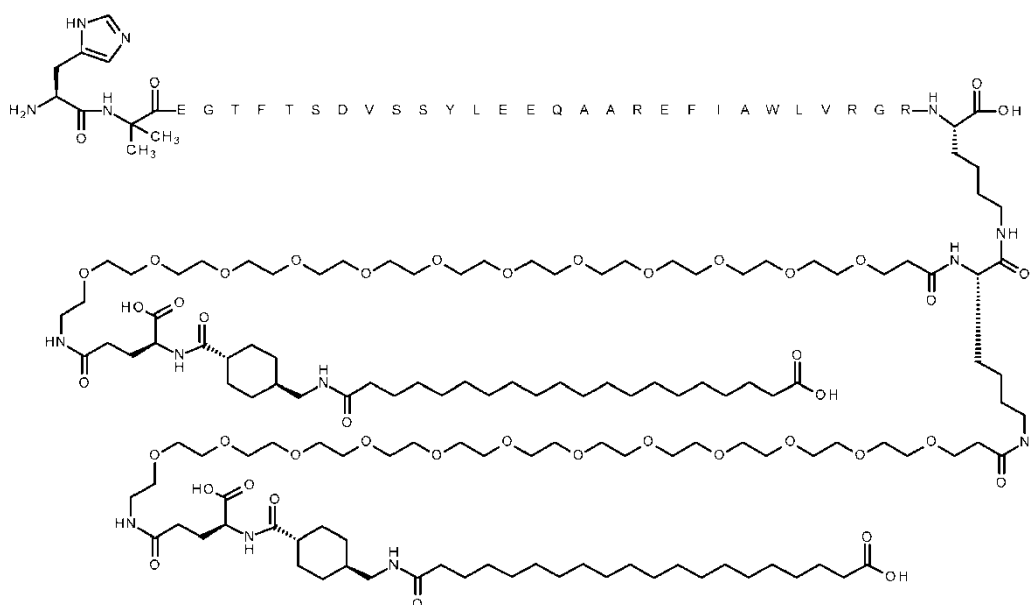
UPLC02v01 : Rt = 11,1 min

LCMS01v01: Rt = 2,4; m/4 = 1556; m/5 = 1246

5 Ejemplo 24:

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

10 Chem. 44:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M2

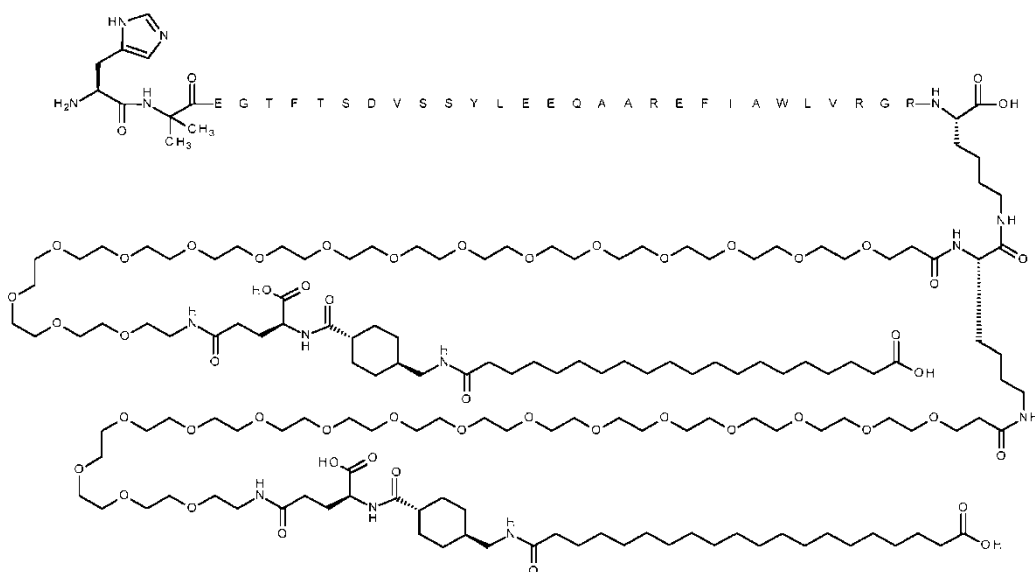
UPLC02v01: Rt = 11,3 min

15 LCMS01v01: Rt = 2,7; m/4 = 1521; m/5 = 1217

Ejemplo 25:

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

20 Chem. 45:



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

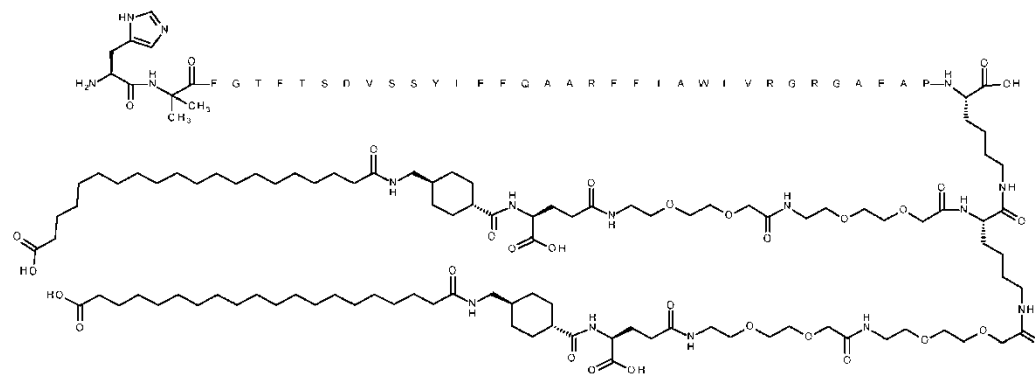
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8, m/4 = 1288, m/5 = 1609

Ejemplo 26:

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ala-Glu-Ala-Pro-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 46:



10

El péptido es SEQ ID NO: 11.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

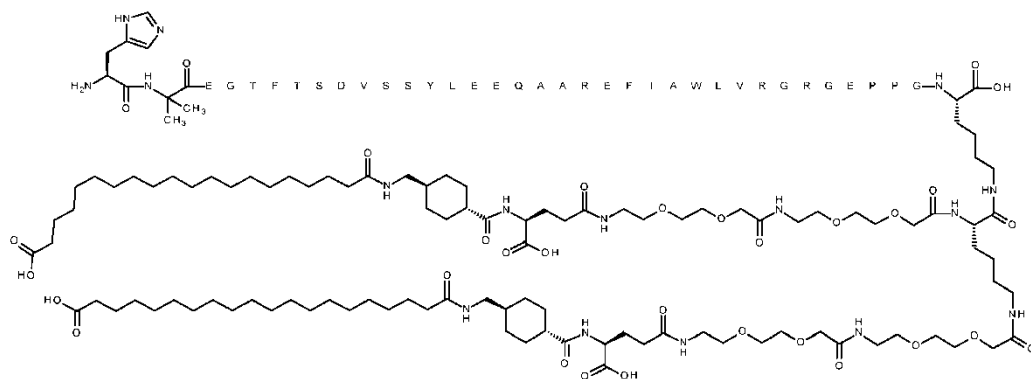
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

LCMS01v01: Rt = 2,7; m/4 = 1473; m/5 = 1179

15 Ejemplo 27:

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Pro-Pro-Gly-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 47:



El péptido es SEQ ID NO: 12.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

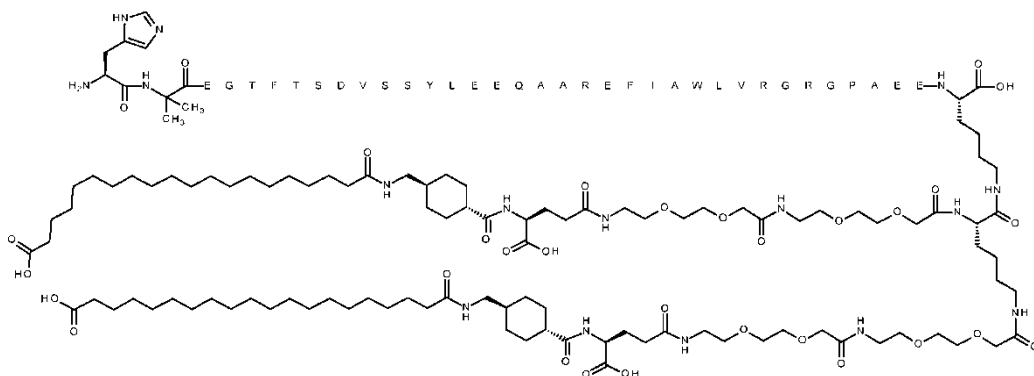
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1476; m/5 = 1181

Ejemplo 28:

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Pro-Ala-Glu-Glu-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

10 Chem. 48:



El péptido es SEQ ID NO: 13.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

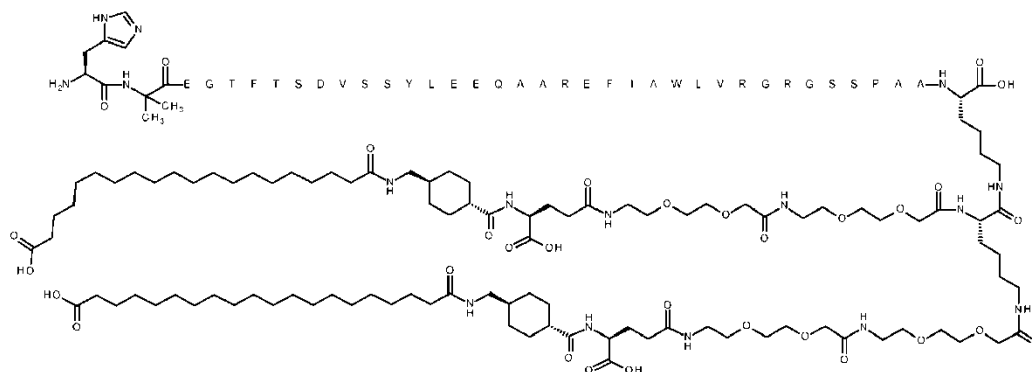
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

15 LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1488; m/5 = 1190

Ejemplo 29:

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Pro-Ala-Ala-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 49:



El péptido es SEQ ID NO: 14.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

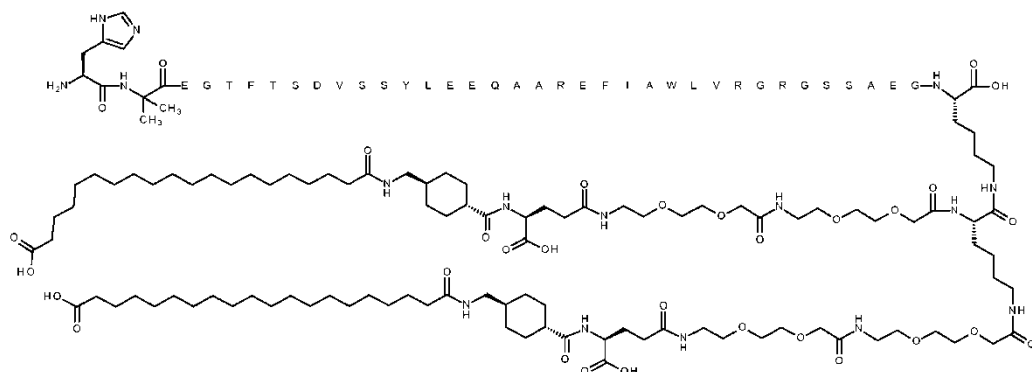
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1484; m/5 = 1188

Ejemplo 30:

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Ala-Glu-Gly-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 50:



10

El péptido es SEQ ID NO: 15.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

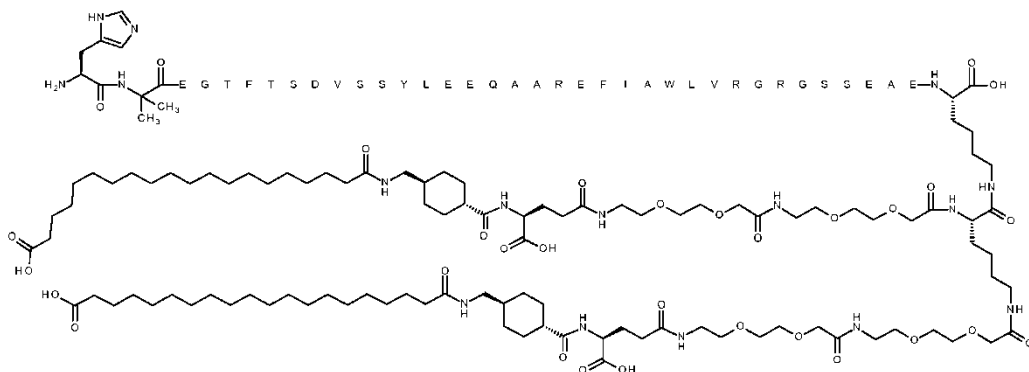
UPLC02v01: Rt = 11,2 min

LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1489; m/5 = 1191

15 Ejemplo 31:

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Glu-Ala-Glu-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 51:



El péptido es SEQ ID NO: 16.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

UPLC02v01: Rt = 11,19 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1506; m/5 = 1205

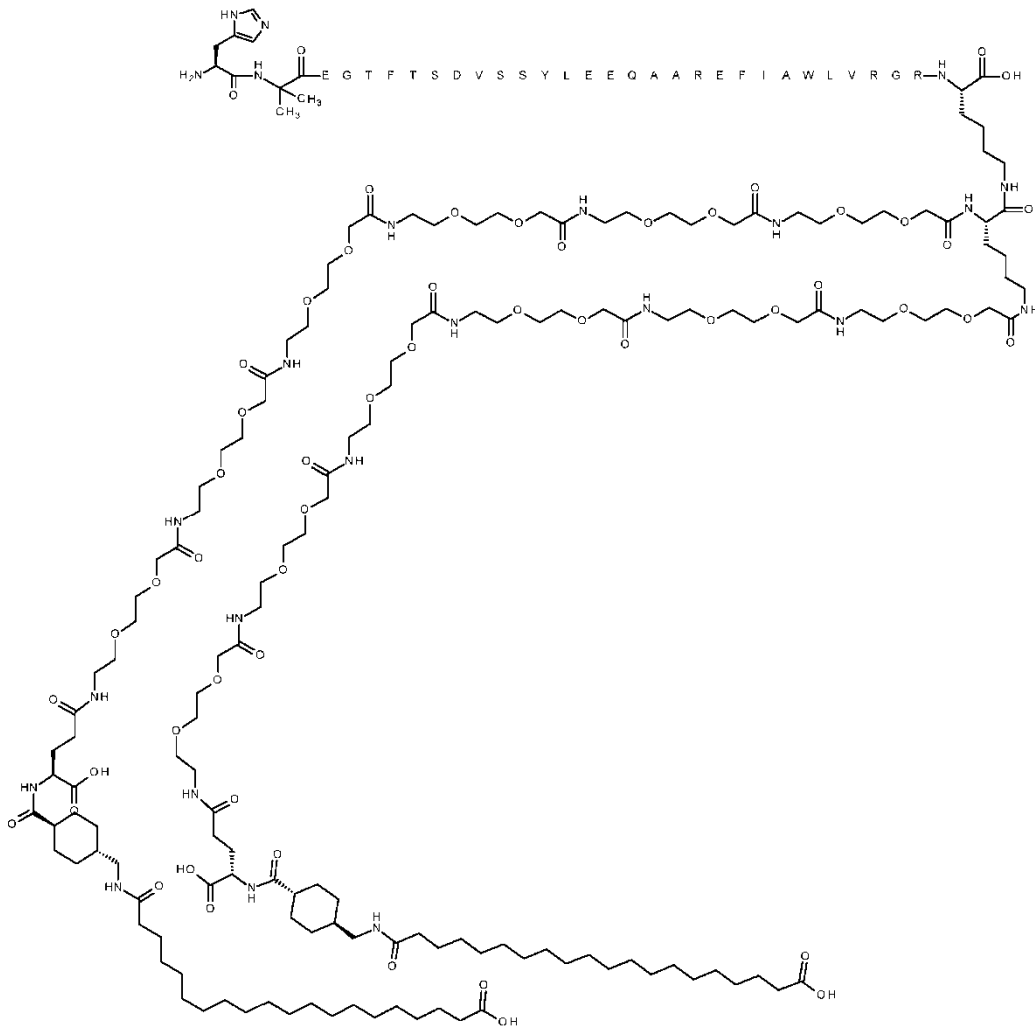
Ejemplo 32:

10 N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

Chem. 52:



# ES 2 646 538 T3



El péptido es SEQ ID NO: 6.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

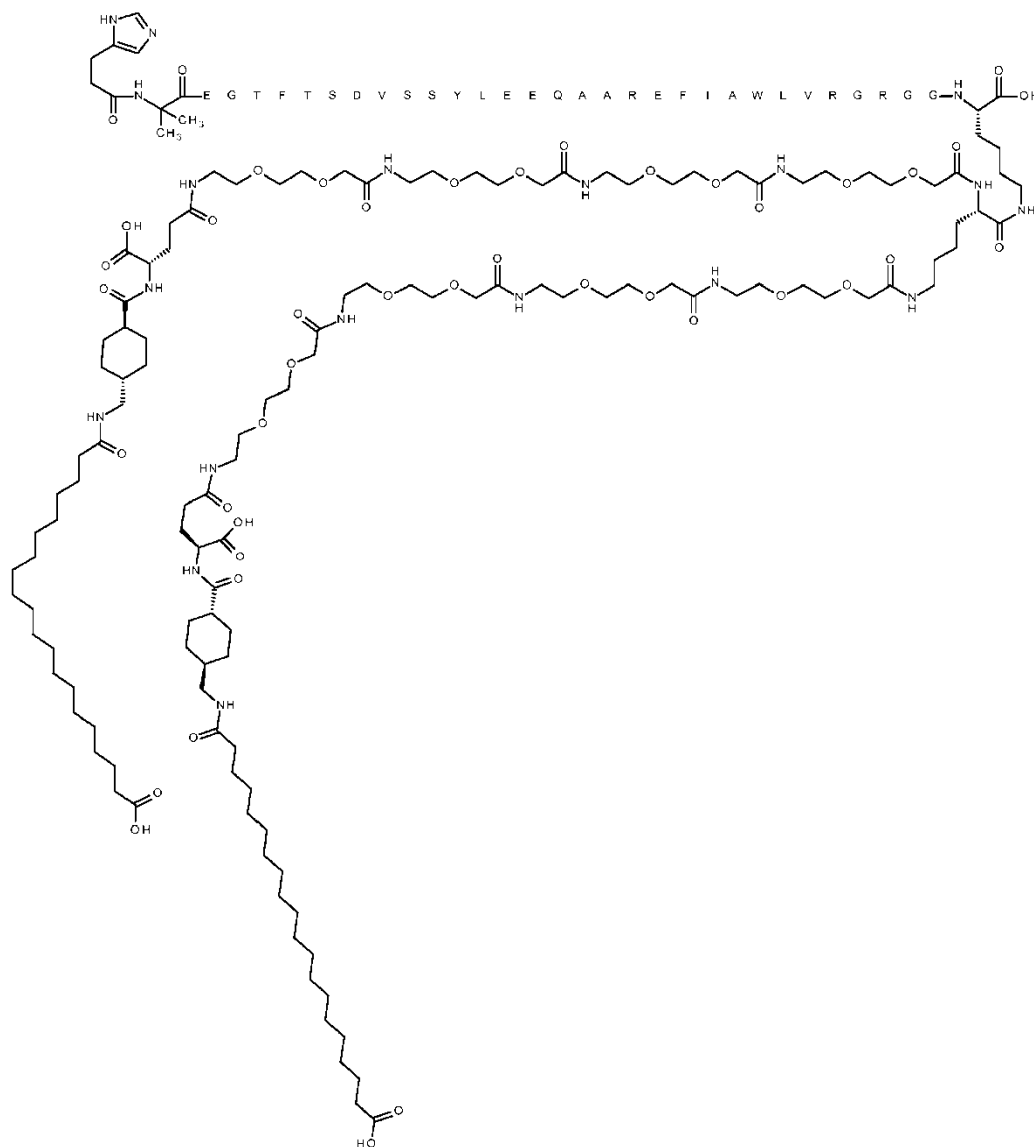
UPLC02v01: Rt = 10,8 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,7; m/4 = 1657; m/5 = 1326

### Ejemplo 33:

10 [Imp7,Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-  
[[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]buta-  
noil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexa-  
noil]Lys

Chem. 53:



El péptido es SEQ ID NO: 17.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

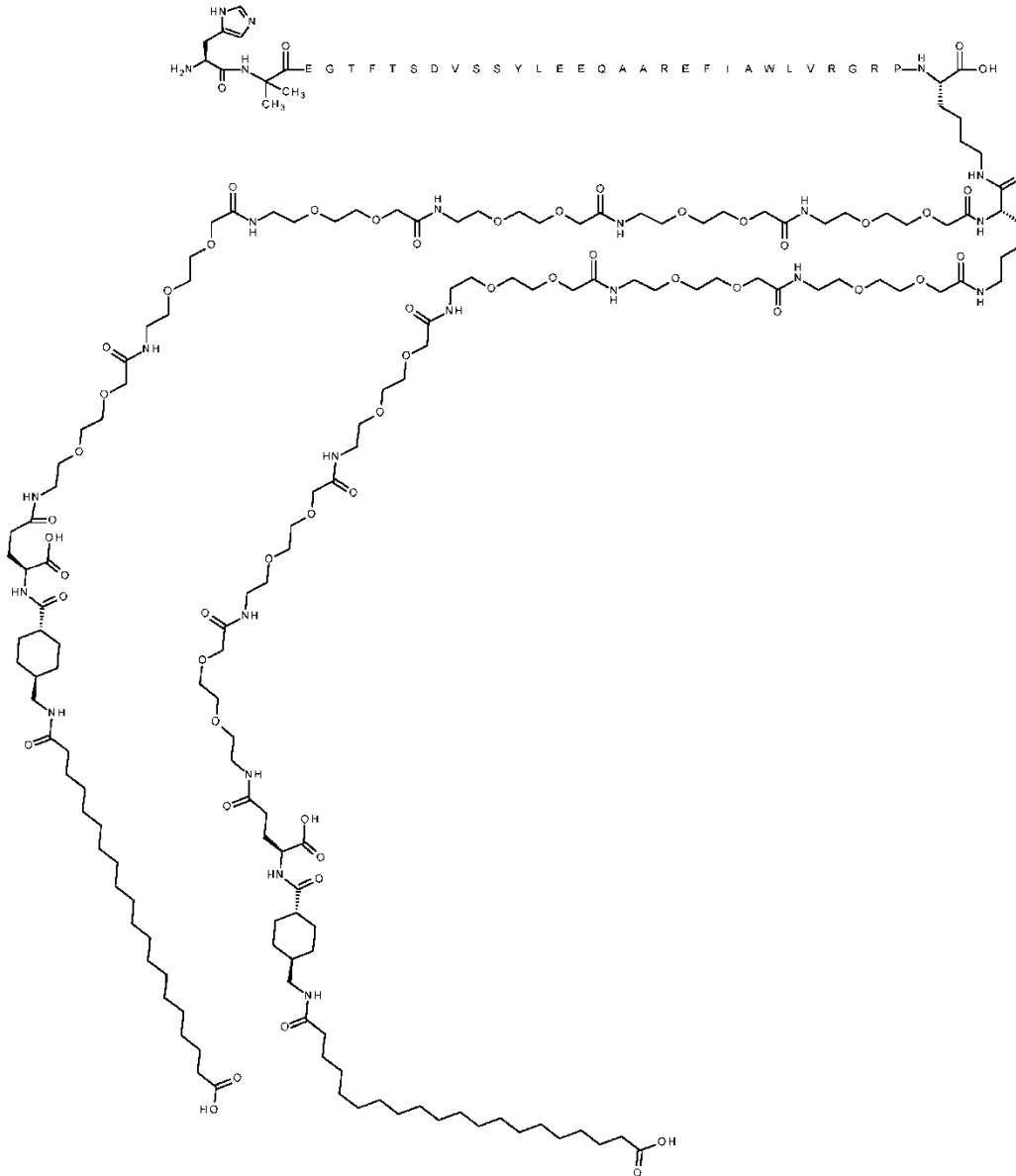
UPLC02v01: Rt = 10,5 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,8; m/4 = 1537; m/5 = 1229

Ejemplo 34:

10 N{Alfa}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Pro37]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4-((19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys

Chem. 54:



El péptido es SEQ ID NO: 18.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

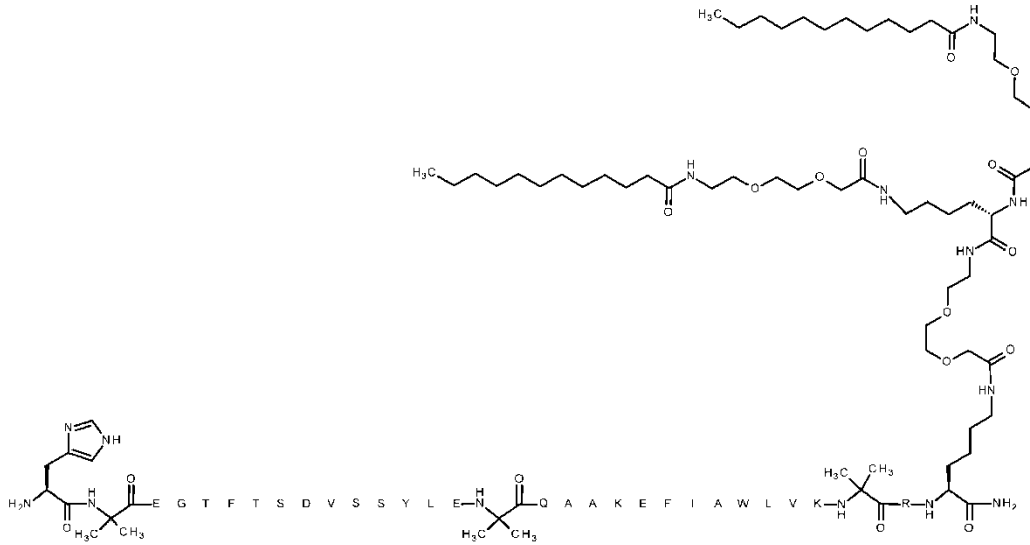
UPLC02v01: Rt = 10,8 min

5 LCMS01v01: Rt = 2,7; m/4 = 1682; m/5 = 1345

Ejemplo comparativo 1:

N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2S]-2,6-bis[[2-[2-[2-(dodecanoilamino)etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Aib22,Aib35,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido amida

Chem. 55:



El péptido es SEQ ID NO: 19.

Este es el compuesto del Ejemplo 8 del documento WO2005/027978 A2.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

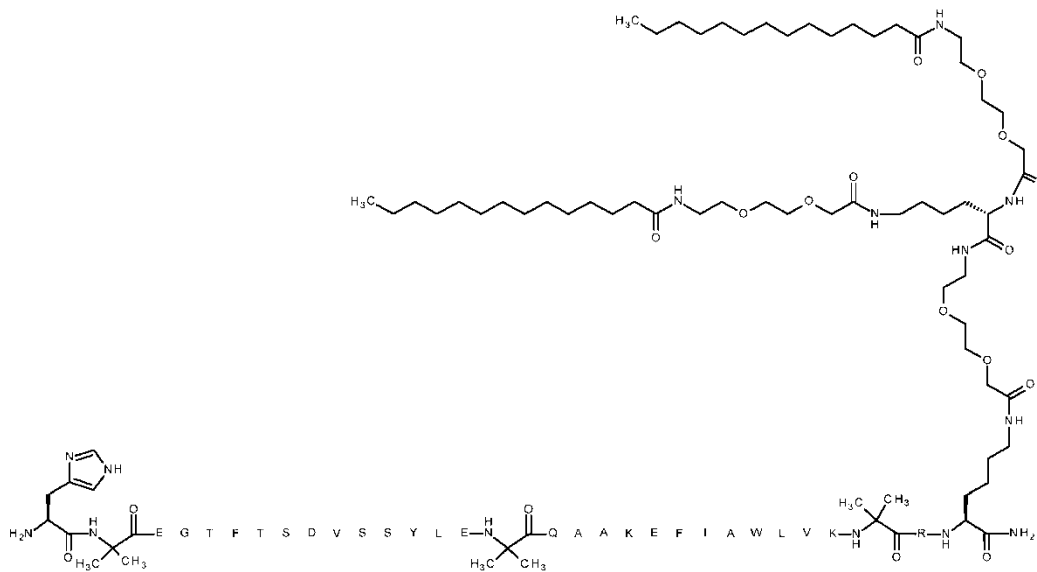
5 UPLC02v01: Rt = 11,4 min

LCMS01v01: Rt = 2,7; m/4 = 1107; m/5 = 886

Ejemplo comparativo 2:

N{Épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2S]-2,6-bis[[2-[2-(tetradecanoilamino)etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Aib22,Aib35,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido amida

10 Chem. 56:



El péptido es SEQ ID NO: 19.

Este es el compuesto del Ejemplo 9 del documento WO2005/027978 A2.

Método de síntesis: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

15 UPLC02v01: Rt = 12,9 min

LCMS01v01: Rt = 2,9; m/3 = 1494; m/4 = 1121

## Métodos farmacológicos

### Ejemplo 35: Potencia *in vitro*

5 Los fines de este ejemplo son someter a ensayo la actividad, o la potencia, de los derivados de GLP-1 *in vitro*. La potencia *in vitro* es la medida de la activación del receptor de GLP-1 humano en un ensayo de células completas.

Las potencias de los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-32 y de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se determinaron como se describe a continuación. La semaglutida se incluye a modo de comparación.

### Principio

10 La potencia *in vitro* se determinó midiendo la respuesta del receptor de GLP-1 humano en un ensayo de gen informador. El ensayo se realizó en una línea de células BHK transfectadas de forma estable que expresa el receptor de GLP-1 humano y contiene el ADN para el elemento de respuesta de AMPc (CRE) acoplado a un promotor y el gen de la luciferasa de luciérnaga (CRE luciferasa). Cuando se activa el receptor humano de GLP-1, se produce como resultado la producción de AMPc, que a su vez se traduce en que se expresa la proteína luciferasa. Después de completar la incubación del ensayo, el sustrato de luciferasa (luciferina) se añade y la enzima convierte la luciferina en oxiluciferina para producir bioluminiscencia. La luminiscencia se mide como la lectura para el ensayo.

### Cultivo y preparación de las células

Las células utilizadas en este ensayo (clon FCW467-12A/KZ10-1) eran células BHK con BHKTS13 como línea de células parentales. Las células se obtuvieron a partir de un clon (FCW467-12A) que expresa el receptor de GLP-1 humano y se establecieron mediante una transfección adicional con luciferasa CRE para obtener el clon actual.

20 Las células se cultivaron con 5% de CO<sub>2</sub> en Medio de Cultivo Celular. Se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron en nitrógeno líquido. Antes de cada ensayo, se tomó una parte alícuota y se lavó dos veces en PBS antes de ser suspendida a la concentración deseada en el tampón específico del ensayo. Para placas de 96 pocillos se hizo la suspensión para proporcionar una concentración final de 5x10<sup>3</sup> células/pocillo.

### Materiales

25 Se emplearon los siguientes productos químicos en el ensayo: Pluronic F-68 (10%) (Gibco 2404), albúmina sérica humana (HSA) (Sigma A9511), ovoalbúmina (Sigma A5503), DMEM con o sin rojo de fenol (Gibco 11880-028), Hepes 1 M (Gibco 15630), Glutamax 100x (Gibco 35050) y steadylite plus (PerkinElmer 6016757).

### Tampones

30 El Medio de Cultivo Celular consistía en medio DMEM con 10% de FBS (suero bovino fetal; Invitrogen 16140-071), 1 mg/ml de G418 (Invitrogen 15140-122), MTX 240 nM (metotrexato; Sigma M9929) y 1% de pen/strep (penicilina/estreptomicina; Invitrogen 15140-122).

El Medio de Ensayo consistió en DMEM con o sin rojo de fenol, Hepes 10 mM y 1x Glutamax. El Tampón de Ensayo consistió en 2% de ovoalbúmina y 0,2% de Pluronic F-68 en Medio de Ensayo.

### Procedimiento

- 35 1) Las reservas celulares se descongelaron en un baño de agua a 37°C.
- 2) Las células se lavaron tres veces en PBS.
- 3) Las células se contaron y se ajustaron a 5x10<sup>3</sup> células/50 µl (1x10<sup>5</sup> células/ml) en Medio de Ensayo. Una parte alícuota de 50 µl de células se transfirió a cada pocillo en la placa de ensayo.
- 40 4) Las reservas de los compuestos del ensayo y los compuestos de referencia se diluyeron hasta una concentración de 0,2 µM en Tampón de Ensayo. Los compuestos se diluyeron 10 veces para proporcionar las siguientes concentraciones: 2x10<sup>-7</sup> M, 2x10<sup>-8</sup> M; 2x10<sup>-9</sup> M, 2x10<sup>-10</sup> M, 2x10<sup>-11</sup> M, 2x10<sup>-12</sup> M, 2x10<sup>-13</sup> M y 2x10<sup>-14</sup> M.
- 5) Una parte alícuota de 50 µl de compuesto o en blanco se transfirió desde la placa de dilución a la placa del ensayo. Los compuestos se sometieron a ensayo a las siguientes concentraciones finales: 1x10<sup>-7</sup> M, 1x10<sup>-8</sup> M; 1x10<sup>-9</sup> M, 1x10<sup>-10</sup> M, 1x10<sup>-11</sup> M, 1x10<sup>-12</sup> M, 1x10<sup>-13</sup> M y 1x10<sup>-14</sup> M.
- 45 6) La placa del ensayo se incubó durante 3 h en una incubadora con 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C.
- 7) La placa del ensayo se retiró de la incubadora y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 min.
- 8) Una parte alícuota de 100 µl de reactivo steadylite plus se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo (el

reactivo era sensible a la luz).

9) Cada placa del ensayo se cubrió con papel de aluminio para protegerla de la luz y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente.

10) Cada placa del ensayo se leyó en un instrumento Packard TopCount NXT.

## 5 Cálculos y Resultados

Los datos del instrumento TopCount se transfirieron al programa informático GraphPad Prism. El programa informático realiza una regresión no lineal (log(agonista) frente a respuesta). Los valores de CE<sub>50</sub> que se calcularon con el programa informático y se indicaron en pM, se muestran en la Tabla 1 a continuación.

10 Se midió un mínimo de dos duplicaciones para cada muestra. Los valores indicados son los promedios de las duplicaciones.

Tabla 1: Potencia *in vitro*

<b>Ejemplo nº</b>	<b>CE<sub>50</sub> (pM)</b>
1	94
2	87
3	51
4	44
5	23
6	15
7	70
8	95
9	25
10	37
11	50
12	99
13	19
14	16
15	50
16	38
17	64
18	55
19	58
20	35
21	48
22	6,4
23	10
24	7,4
25	8,5
26	13
27	15
28	14
29	22
30	12

Ejemplo nº	CE <sub>50</sub> (pM)
31	19
32	8,6
33	16
34	12
Ejemplo comparativo 1	6,0
Ejemplo comparativo 2	4,6
semaglutida	8,3

Todos los compuestos tienen una potencia muy satisfactoria lo que confirma que todos ellos son agonistas del receptor de GLP-1.

#### Ejemplo 36: Unión al receptor de GLP-1

- 5 El propósito de este ejemplo es someter a ensayo la unión al receptor de los derivados de GLP-1 *in vitro*. La unión al receptor es una medida de la afinidad de un derivado hacia el receptor de GLP-1 humano.

#### Principio

- 10 La unión al receptor de los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-32 y los Ejemplos Comparativos 1-2 con el receptor de GLP-1 humano se midió en un ensayo de unión competitiva. En este tipo de ensayo, un ligando marcado (en este caso <sup>125</sup>I-GLP-1) está unido al receptor. Cada derivado se añade en una serie de concentraciones a membranas aisladas que contienen el receptor de GLP-1 humano y se supervisa el desplazamiento del ligando marcado. La unión al receptor se indica como la concentración a la que la mitad del ligando marcado se desplaza desde el receptor, el valor de CI<sub>50</sub>. La semaglutida se incluyó como compuesto comparativo. Para poner a prueba la unión de los derivados con la albúmina, el ensayo se realiza a una concentración baja de albúmina sérica (máx. 0,001% de la concentración final del ensayo, así como en presencia de una concentración considerablemente más alta de albúmina sérica (2,0% de la concentración final del ensayo). Un aumento del valor de CI<sub>50</sub> en presencia de albúmina sérica indica una afinidad hacia la albúmina sérica y representa un método para predecir un perfil farmacocinético de acción prolongada de la sustancia del ensayo en modelos animales.

#### Materiales

- 20 Los siguientes productos químicos se utilizaron en el ensayo: albúmina sérica humana (HSA) (Sigma A1653), DMEM con o sin rojo de fenol (Gibco 11880-028), penicilina/estreptomicina (Invitrogen 15140-122), G418 (Invitrogen 10131 - 027), Hepes 1 M (Gibco 15630), EDTA (Invitrogen 15575-038), PBS (Invitrogen 14190-094), suero de ternera fetal (Invitrogen 16140-071), EGTA, MgCl<sub>2</sub> (Merck 1.05832.1000), Tween 20 (Amresco 0850C335), partículas de SPA (perlas de SPA de aglutinina de germen de trigo (WGA), Perkin Elmer RPNQ0001), [<sup>125</sup>I]-GLP-1]-(7-36)NH<sub>2</sub> (producido en nuestro laboratorio), OptiPlate®-96 (Packard 6005290).

- 30 El tampón 1 consistía en Na-HEPES 20 mM más EDTA 10 mM y el pH se ajustó a 7,4. El tampón 2 consistía en Na-HEPES 20 mM más EDTA 0,1 mM y el pH se ajustó a 7,4. El tampón del ensayo consistía en HEPES 50 mM complementado con EGTA 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,005% de Tween 20 y el pH se ajustó a 7,4. Un 8% de reserva de albúmina consistía en HSA disuelta en 8% (p/v) en tampón del ensayo. Un 0,02% de reserva de albúmina consistía en HSA disuelta en 0,02% (p/v) en tampón del ensayo.

#### Cultivo celular y preparación de membranas

Las células utilizadas en este ensayo (clon FCW467-12A) eran células BHK con BHKTS13 como línea celular parental. Las células expresan el receptor de GLP-1 humano.

- 35 Las células se cultivaron con 5% de CO<sub>2</sub> en DMEM, 10% de suero de ternera fetal, 1% Pen/Strep (penicilina/estreptomicina) y 1,0 mg/ml del marcador de selección G418.

- 40 Para realizar una preparación de las membranas, las células se cultivaron hasta aproximadamente 80% de confluencia. Las células se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato y se recogieron. Las células se sedimentaron mediante una centrifugación breve y el sedimento celular se mantuvo sobre hielo. El sedimento celular se homogeneizó con un instrumento de dispersión ULTRA-THURRAX® durante 20-30 segundos en una cantidad adecuada de tampón 1 (por ejemplo, 10 ml). El material homogeneizado se centrifugó durante 15 minutos. El sedimento se volvió a suspender (homogeneizado) en 10 ml de tampón 2 y se centrifugó. Esta etapa se repitió una vez más. El sedimento resultante se resuspendió en tampón 2 y se determinó la concentración de proteína. Las membranas se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron a menos 80°C.

Procedimiento

1. Para el ensayo de unión al receptor en presencia de HSA baja (0,005%), se añadieron 50 µl de tampón del ensayo a cada pocillo de una placa de ensayo. El ensayo continuó con la etapa 3.
- 5 2. Para el ensayo de unión al receptor en presencia de HSA alta (2%), 50 µl de la reserva de albúmina al 8% se añadieron a cada pocillo de una placa de ensayo. El ensayo continuó con la etapa 3.
3. Los compuestos del ensayo se diluyeron en serie para proporcionar las siguientes concentraciones:  $8 \times 10^{-7}$  M,  $8 \times 10^{-8}$  M,  $8 \times 10^{-9}$  M,  $8 \times 10^{-10}$  M,  $8 \times 10^{-11}$  M,  $8 \times 10^{-12}$  M y  $8 \times 10^{-13}$  M. Se añadieron 25 µl a los pocillos apropiados en la placa del ensayo.
- 10 4. Partes alícuotas de la membrana celular se descongelaron y se diluyeron hasta su concentración de trabajo. Se añadieron 50 µl a cada pocillo en la placa del ensayo.
5. Las perlas WGA SPA se suspendieron en tampón del ensayo a 20 mg/ml. La suspensión se diluyó hasta 10 mg/ml en tampón de ensayo justo antes de la adición a la placa del ensayo. Se añadieron 50 µl a cada pocillo en la placa del ensayo.
- 15 6. La incubación se inició mediante la adición de 25 µl de solución 480 pM de  $[^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7\text{-}36)\text{NH}_2$  a cada pocillo de la placa del ensayo. Una parte alícuota de 25 µl se reservó para la medición de los recuentos totales/pocillo.
7. La placa del ensayo se incubó durante 2 h a 30°C.
8. La placa del ensayo se centrifugó durante 10 min.
9. La placa del ensayo se leyó en un instrumento Packard TopCount NXT.

20 Cálculos

Los datos del instrumento TopCount se transfirieron al programa informático GraphPad Prism. El programa informático realiza el promedio de los valores de las duplicaciones y se realiza una regresión no lineal. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  se calcularon con el programa informático y se indicaron en nM.

Resultados

25 Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2: Unión al receptor de GLP-1

Ejemplo nº	$\text{CI}_{50}$ con HSA baja (nM)	$\text{CI}_{50}$ con HSA alta (nM)
1	1,64	175
2	1,93	59
3	0,74	25
4	0,61	83
5	1,11	103
6	0,65	64
7	0,90	78
8	1,86	132
9	0,45	64
10	0,62	58
11	1,06	117
12	0,99	28
13	0,34	110
14	0,25	101
15	0,66	99
16	0,41	43



Ejemplo nº	Cl <sub>50</sub> con HSA baja (nM)	Cl <sub>50</sub> con HSA alta (nM)
17	1,72	138
18	0,76	68
19	0,53	220
20	0,48	149
21	0,97	4,9
22	0,60	39
23	0,75	46
24	0,73	52
25	0,86	38
26	1,7	27
27	2,9	50
28	2,9	68
29	4,8	51
30	3,2	63
31	3,1	85
32	1,2	84
33	0,91	54
34	0,57	84
Ejemplo comparativo 1	0,39	0,14
Ejemplo comparativo 2	1,9	0,68
semaglutida	0,56	326

Todos los compuestos muestran una unión muy buena al receptor de GLP-1 tanto en ausencia como en presencia de albúmina.

#### Ejemplo 37: Estudio farmacocinético en cerdos enanos

- 5 Los fines de este estudio es determinar la acción prolongada *in vivo* de los derivados de GLP-1 después de una administración i.v. a cerdos enanos, es decir, la prolongación de su tiempo en el cuerpo y, por lo tanto, de su tiempo de acción. Esto se hace en un estudio farmacocinético (PK), en el que se determina la semivida terminal del derivado en cuestión. Por semivida terminal se entiende el tiempo que se tarda en reducir a la mitad una concentración plasmática determinada en la fase de eliminación terminal.
- 10 Los derivados de los Ejemplos 1-6 fueron dosificados a 2 nmol/kg, el derivado de los Ejemplos 7 y 24, así como los derivados de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se dosificaron a 5 nmol/kg, y los derivados de los Ejemplos 8- 10, 12, 14-16, 18 y 21 se dosificaron a 15 nmol/kg. La semaglutida se incluyó a modo de comparación (1,5 nmol/kg).
- 15 Los cerdos enanos macho Göttingen se obtuvieron de Ellegaard Göttingen Minipigs (Dalmose, Dinamarca), aproximadamente con 7-14 meses de edad y se emplearon en los estudios con un peso aproximado de 16-35 kg. Los cerdos enanos estaban alojados de forma individual (cerdos con catéteres permanentes) o en un grupo y se alimentaron restrictivamente una vez o dos veces al día con una dieta SDS para cerdos enanos (Special Diets Services, Essex, Reino Unido).
- 20 Después de al menos 2 semanas de aclimatación, se implantaron dos catéteres venosos centrales permanentes en la vena cava caudal o craneal en cada animal. Se permitió que los animales se recuperaran durante 1 semana después de la cirugía y luego se utilizaron para estudios farmacocinéticos repetidos con un período de reposo farmacológico adecuado entre las dosificaciones sucesivas de los derivados de GLP-1.
- 25 Los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-10, 12, 14-16 y 18 se disolvieron en fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 145 mM, 0,05% de Tween 80, pH 7,4, los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 21 y 24 se disolvieron en fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 70 mM, 0,05% de polisorbato 80, pH 7,4 y los derivados de GLP-1 de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se disolvieron en acetato de sodio 2 mM, glicerol 250 mM y 0,025% de polisorbato 20, pH 4,0,

todos ellos a una concentración de, por lo general, 20-60 nmol/ml.

- 5 Las inyecciones intravenosas (el volumen correspondiente, por ejemplo, a 0,050-0,125 ml/kg) de los compuestos se administraron a través de un catéter o a través de un catéter venoso periférico y se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos hasta 25 días después de la dosificación (preferentemente a través del otro catéter o por punción venosa). Se recogieron muestras de sangre (por ejemplo 0,8 ml) en tampón de EDTA (8 mM) y después se centrifugaron a 4°C y 1942G durante 10 minutos.

- 10 El plasma se pipeteó en tubos Micronic sobre hielo seco y se mantuvo a -20°C hasta que se analizó la concentración en plasma del compuesto de GLP-1 respectivo, usando LOCI. Los perfiles de concentración-tiempo en plasma individuales se analizaron por un método farmacocinético no compartimentalizado en Phoenix v. 6.2 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, EE.UU.) o cualquier otro programa informático relevante para el análisis PK y se determinaron las semividas terminales resultantes (media armónica).

### Resultados

Tabla 3: Estudio farmacocinético en cerdos enanos (i.v.)

Ejemplo nº	Semivida terminal (h)
1	138
2	133
3	122
4	164
5	141
6	128
7	116
8	139
9	131
10	141
12	169
14	133
15	184
16	131
18	140
21	140
24	179
Ejemplo comparativo 1	3
Ejemplo comparativo 2	3
semaglutida	55

- 15 Los derivados de la invención sometidos a ensayo tienen semividas terminales muy largas (al menos dos veces la de semaglutida y al menos cuarenta veces la de los compuestos del ejemplo comparativo).

#### Ejemplo 38: Estudio farmacodinámico en ratones db/db

El objetivo del estudio es verificar el efecto agudo de los derivados de GLP-1 sobre la glucosa en sangre (BG) y el peso corporal (BW) en un entorno diabético.

- 20 Los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-10, 12, 14-16, 18, 21-23 y 25 se sometieron a ensayo en un estudio de dosis única en un modelo de ratón obeso diabético (ratones db/db) como se describe a continuación. Los derivados se sometieron a ensayo con una dosis de 10 nmol/kg (Ejemplos 21-23, 25), 30 nmol/kg (Ejemplos 5, 9, 12, 14-16, 18) y 100 nmol/kg (Ejemplos 1-4, 6-8, 10).

Seis ratones db/db por compuesto que se iba a someter a ensayo (de Taconic, Dinamarca), alimentados desde el

5 nacimiento con la dieta NIH31 (NIH 31M Rodent Diet, disponible comercialmente en Taconic Farms, Inc., EE.UU., véase [www.taconic.com](http://www.taconic.com)), fueron incluidos en el estudio a la edad de aproximadamente 10 semanas. Los ratones tenían acceso libre a pienso estándar (por ejemplo, Altromin 1324, Brogaarden, Gentofte, Dinamarca) y agua corriente, y se mantuvieron a 24°C. Después de 1-2 semanas de aclimatación, se determinó la glucosa en sangre basal dos veces en dos días consecutivos (es decir, a las 9 a.m.). Los ratones se asignaron a grupos de tratamiento basados en la coincidencia de los niveles de glucosa en sangre y los pesos corporales. Los ratones fueron utilizados en experimentos con una duración de 120 horas y se volvieron a utilizar durante un máximo de 2 veces. Después del último experimento, los ratones se sometieron a eutanasia.

10 Los animales se agruparon para recibir el tratamiento del modo siguiente: Vehículo, s.c. o derivado de GLP-1, s.c., en donde el vehículo era fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 70 mM, 0,05% de polisorbato 80, pH 7,4.

El derivado de GLP-1 se disolvió en el vehículo, hasta una concentración de dosificación de 1,7-17 nmol/ml dependiente de la dosis respectiva. Los animales se dosificaron una vez, al comienzo del experimento, por vía s.c. con una dosis-volumen de 6 ml/kg (es decir, 300 µl por 50 g de ratón).

15 El día de la dosificación, la glucosa en sangre se determinó en el momento -½h (8:30 a.m.), los ratones se pesaron después de ello. El derivado de GLP-1 se dosificó aproximadamente a las 9 a.m. (tiempo 0). El día de la dosificación, la glucosa en sangre se determinó en los momentos 1, 2, 4 y 8 h (10 a.m., 11 a.m., 1 p.m. y 5 p.m.) después de la dosificación.

Los días siguientes, la glucosa en sangre se determinó a las 24 h, 48 h, 72 h y 96 h. Cada día, los ratones se pesaron después de la toma de muestras de glucosa en sangre.

20 Los ratones se pesaron individualmente en una balanza digital.

25 Las muestras para la medición de glucosa en sangre se obtuvieron de forma capilar a partir de la punta de la cola de ratones conscientes. Se recogieron 10 µl de sangre en capilares heparinizados y se transfirieron a 500 µl de tampón glucosa (solución del sistema EKF, Eppendorf, Alemania). La concentración de glucosa se midió usando el método de la glucosa oxidasa (analizador de glucosa Biosen 5040, EKF Diagnostic, GmbH, Barleben, Alemania). Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente durante 1 h hasta el análisis. Si el análisis se tenía que posponer, las muestras se mantuvieron a 4°C durante un máximo de 24 h.

30 Los datos se presentan como porcentaje de cambio en la glucosa en sangre o peso corporal medido a las 48 h y 96 h. Por ejemplo, el porcentaje de cambio en el nivel de glucosa en sangre a las 48 h para cada individuo, se calcula del modo siguiente:  $[(\text{nivel de glucosa en sangre a las 48 h}) - (\text{nivel de glucosa en sangre basal})] / (\text{nivel de glucosa en sangre basal}) \times 100\%$ , en donde el nivel de glucosa en sangre basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento - y viceversa para el cambio de peso corporal. Un valor negativo se refiere a un % de reducción.

Se obtuvieron los siguientes resultados (promedio de todas las determinaciones individuales correspondientes al tratamiento respectivo):

Tabla 4: Efecto sobre la glucosa en sangre y el peso corporal en ratones db/db

Ejemplo nº	% de cambio en la glucosa en sangre		% de cambio en el peso corporal	
	48 h	96 h	48 h	96 h
1	-53	-30	-7	-5
2	-64	-50	-7	-6
3	-62	-41	-7	-5
4	-61	-42	-6	-5
5	-22	-12	-2	-3
6	-59	-33	-7	-5
7	-61	-46	-7	-6
8	-67	-42	-7	-5
9	-55	-25	-7	-5
10	-64	-50	-7	-6
12	-36	-11	-4	-2
14	-39	-20	-3	-3
15	-54	-21	-5	-4

Ejemplo nº	% de cambio en la glucosa en sangre		% de cambio en el peso corporal	
	48 h	96 h	48 h	96 h
16	-45	-34	-5	-4
18	-36	-14	-4	-3
21	-20	-4	-4	-2
22	-50	-29	-4	-1
23	-47	-7	-5	-2
25	-22	-1	-4	-3

Todos los derivados sometidos a ensayo mostraron un efecto *in vivo* de reducción de la BG, así como el BW después de 48 h, así como después de 96 h.

#### Ejemplo 39: Estudio farmacodinámico en cerdo LYD

5 El objetivo de este experimento es investigar el efecto de los derivados GLP-1 sobre la ingesta de alimento en los cerdos. Esto se realiza en un estudio farmacodinámico (PD) como se describe a continuación, en el que se mide la ingesta de alimento 1 a 4 días después de la administración de una sola dosis del derivado de GLP-1, en comparación con un grupo de control tratado con vehículo.

10 Se emplean cerdos hembra Landrace Yorkshire Duroc (LYD), de aproximadamente 3 meses de edad, que pesan aproximadamente 30-35 kg (n = 3-4 por grupo). Los animales se alojan en un grupo durante aproximadamente 1 semana durante la aclimatación a las instalaciones animales. Durante el período experimental, los animales se colocan en jaulas individuales, al menos 2 días antes de la dosificación y durante todo el experimento para medir la ingesta de alimento individual. Los animales se alimentan a voluntad con pienso para cerdos (Svinefoder, Danish Top o HRC Sow y Weaner Diet) en todo momento, tanto durante el periodo de aclimatación como el experimental. La ingesta de alimento se controla en línea, registrando el peso del alimento cada 15 minutos, o manualmente. El peso del alimento se registra diariamente para cada animal (períodos de 24 h) desde el día -2 hasta el día 6 (120 horas) después de la dosis, incluyendo la administración.

20 Los derivados de GLP-1 se disuelven primero en un tampón fosfato (fosfato 50 mM, 0,05% de Tween 80, pH 8; o fosfato 50 mM, cloruro de sodio 145 mM, 0,05% de Tween 80, pH 7,4) a la concentración deseada (tal como, 12, 40, 120, 400 o 1200 nmol/ml correspondiente a dosis de 10, 15 o 30 nmol/kg). El tampón fosfato sirve como vehículo. Los animales se dosifican con una dosis subcutánea única del derivado de GLP-1 o del vehículo (volumen de la dosis usual 0,025 ml/kg) por la mañana del día 1 y se mide la ingesta de alimento durante 1-4 días después de la dosificación. El último día de cada estudio, 1-4 días después de la dosificación, se toma una muestra de sangre para medir la exposición plasmática del derivado de GLP-1, de la yugular/vena cava anterior. Los animales se vuelven a utilizar en tres experimentos. El contenido en plasma de los derivados de GLP-1 se analiza usando LOCI.

25 La ingesta de alimento se calcula como la media de 24 h de ingesta de alimento en intervalos de 24 horas (0-24 h, 24-48 h, 48-72 h y 72-96 h) y se puede indicar, por ejemplo, como el porcentaje de la ingesta de alimento del grupo vehículo en el mismo intervalo de tiempo.

30 Las comparaciones estadísticas de la ingesta de alimento en intervalos de 24 horas en el vehículo frente al grupo de derivados de GLP-1, se realizan usando mediciones repetidas de ANOVA de dos vías, seguidas por una prueba posterior de Bonferroni.

<110> Novo Nordisk A/S

<120> Derivados del péptido GLP-1 y sus usos

<130> 8705WO01

35 <160> 19

<170> Novo Nordisk A/S PatSeq 1.0.5.5

<210> 1

<211> 31

ES 2 646 538 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

5 <210> 2

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

15 <400> 2

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

<210> 3

<211> 35

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

25 <222> (2)..(2)

ES 2 646 538 T3

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 3

```

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

<210> 4

5 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

10 <220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 4

```

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

15 <210> 5

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

25 <223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

ES 2 646 538 T3

<400> 5

```

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

<210> 6

<211> 31

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

10 <221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 6

```

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

15 <210> 7

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

25 <400> 7

ES 2 646 538 T3

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

<210> 8

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

10 <222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 8

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

<210> 9

15 <211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

20 <220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 9



ES 2 646 538 T3

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

<210> 10

<211> 31

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

10 <222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 10

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly  
 20 25 30

15

<210> 11

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

25 <223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

ES 2 646 538 T3

<400> 11

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

<210> 12

<211> 36

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

10 <221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 12

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

15 <210> 13

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

ES 2 646 538 T3

<400> 13

```

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

<210> 14

<211> 37

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

10 <221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 14

```

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

15 <210> 15

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

ES 2 646 538 T3

<400> 15

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

<210> 16

<211> 37

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

10 <221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 16

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

15 <210> 17

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (1)..(1)

<223> /mod\_res= "Imp (ácido 3-(imidazol-5-il)propanoico)"

ES 2 646 538 T3

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

5

<400> 17

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

<210> 18

<211> 32

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

<220>

<221> Mod\_Res

15

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 18

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

<210> 19

20

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

25

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>

<221> Mod\_Res

5 <222> (16)..(16)

<223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (29)..(29)

10 <223> /mod\_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>

<221> Mod\_Res

<222> (31)..(31)

<223> /mod\_res= "Amidación"

15 <400> 19

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

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de un péptido GLP-1, en donde el péptido GLP-1 tiene la fórmula I:

Fórmula I: Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-Xaa<sub>41</sub>-Xaa<sub>42</sub>-Xaa<sub>43</sub>,

5 en donde

Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, desamino-histidina, homohistidina, N<sup>α</sup>-acetil-histidina, N<sup>α</sup>-formil-histidina, α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina o 4-piridilalanina;

Xaa<sub>8</sub> es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido (1-aminociclopropil) carboxílico o ácido (1-aminociclobutil) carboxílico;

Xaa<sub>12</sub> es Phe o Leu;

10 Xaa<sub>16</sub> es Val o Leu;

Xaa<sub>18</sub> es Ser, Val, Lys, Arg o Leu;

Xaa<sub>19</sub> es Tyr o Gln;

Xaa<sub>20</sub> es Leu o Met;

Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu;

15 Xaa<sub>23</sub> es Gln, Glu o Arg;

Xaa<sub>25</sub> es Ala o Val;

Xaa<sub>26</sub> es Arg o Lys;

Xaa<sub>27</sub> es Glu, Lys o Leu;

Xaa<sub>30</sub> es Ala, Glu o Arg;

20 Xaa<sub>31</sub> es Trp o His;

Xaa<sub>33</sub> es Val, Lys o Arg;

Xaa<sub>34</sub> es Arg, Lys, His, Asn o Gin;

Xaa<sub>35</sub> es Gly o Ala;

Xaa<sub>36</sub> es Arg o Gly;

25 Xaa<sub>37</sub> es Gly, Pro o Lys;

Xaa<sub>38</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>39</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>40</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

Xaa<sub>41</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

30 Xaa<sub>42</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente; y

Xaa<sub>43</sub> es Ser, Gly, Ala, Glu, Pro, Lys o está ausente;

en donde el péptido GLP-1 comprende un residuo de Lys en una posición correspondiente a la posición 27, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43 de GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1);

cuyo derivado comprende

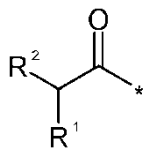
35 un primer y un segundo resto de acción prolongada seleccionado a partir de Chem. 1 y Chem. 1 a:

Chem. 1: HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO-\*, y

Chem. 1 a: HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>20</sub>-CO-\*;

un enlazador ramificado de fórmula Chem. 2:

Chem. 2:



en donde

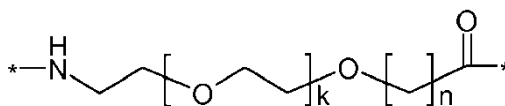
R<sup>1</sup> es  $-(CH_2)_q-NH^*$ , en donde q es un número entero en el intervalo de 0-5,

R<sup>2</sup> es  $-(CH_2)_w-NH^*$ , en donde w es un número entero en el intervalo de 0-5,

5 con la condición de que cuando w es 0, q es un número entero en el intervalo de 1-5 y cuando q es 0, w es un número entero en el intervalo de 1-5; y

un primer y un segundo enlazador adicional, comprendiendo cada uno un elemento\_1 de fórmula Chem. 3:

Chem. 3:



10 en la que k es un número entero en el intervalo de 1-15 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde

el primer resto de acción prolongada está fijado en su extremo  $^*-CO$  a un primer extremo  $^*-NH$  del enlazador ramificado, a través del primer enlazador adicional,

el segundo resto de acción prolongada está fijado en su extremo  $^*-CO$  a un segundo extremo  $^*-NH$  del enlazador ramificado, a través del segundo enlazador adicional; y

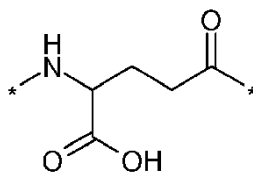
15 el enlazador ramificado está fijado en su extremo  $^*-CO$  al grupo amino épsilon del residuo Lys del péptido GLP-1;

o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El derivado según la reivindicación 1, en el que  $q = 4$  y  $w = 0$ .

20 3. El derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el primer enlazador adicional y el segundo enlazador adicional cada uno comprende un elemento\_2 de fórmula Chem. 4:

Chem. 4:



4. El derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Xaa<sub>8</sub> es Aib.

5. El derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

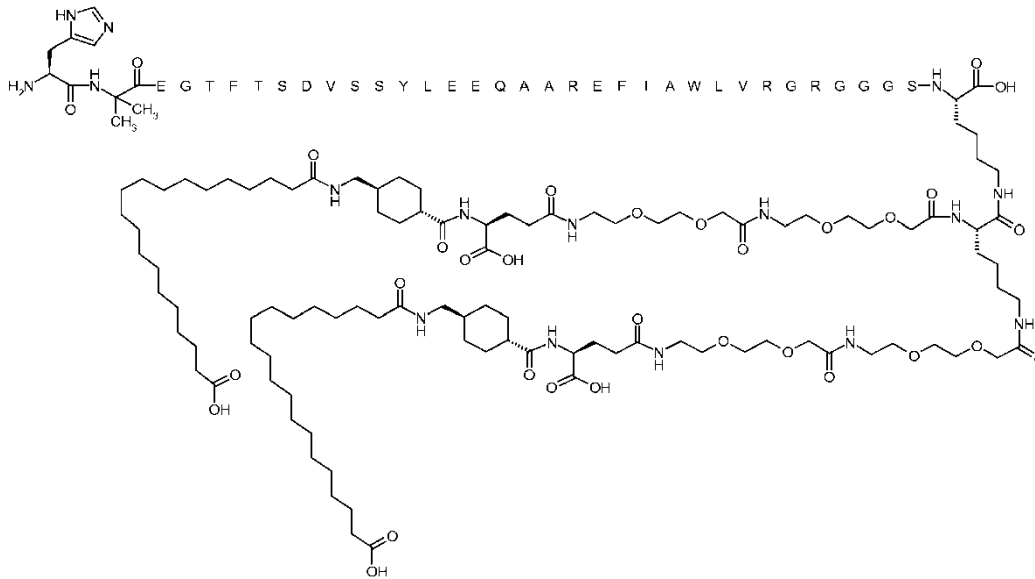
- 25 i) si Xaa<sub>42</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>43</sub> también está ausente;
- ii) si Xaa<sub>41</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes;
- iii) si Xaa<sub>40</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes;
- iv) si Xaa<sub>39</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes; y/o
- v) si Xaa<sub>38</sub> está ausente, entonces Xaa<sub>39</sub>, Xaa<sub>40</sub>, Xaa<sub>41</sub>, Xaa<sub>42</sub> y Xaa<sub>43</sub> también están ausentes.

6. El derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Xaa<sub>7</sub> es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-



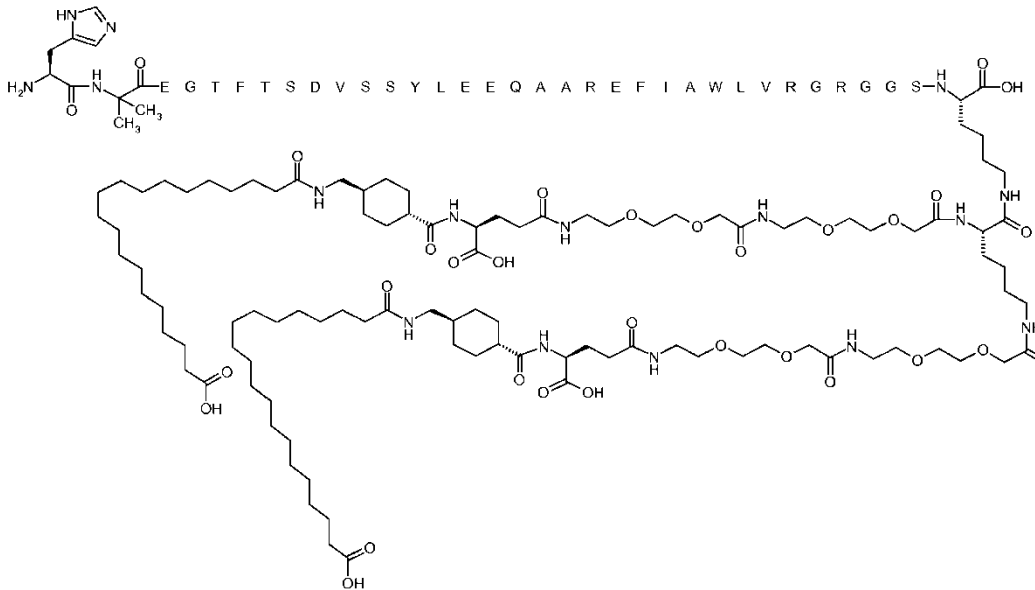


Chem. 22:



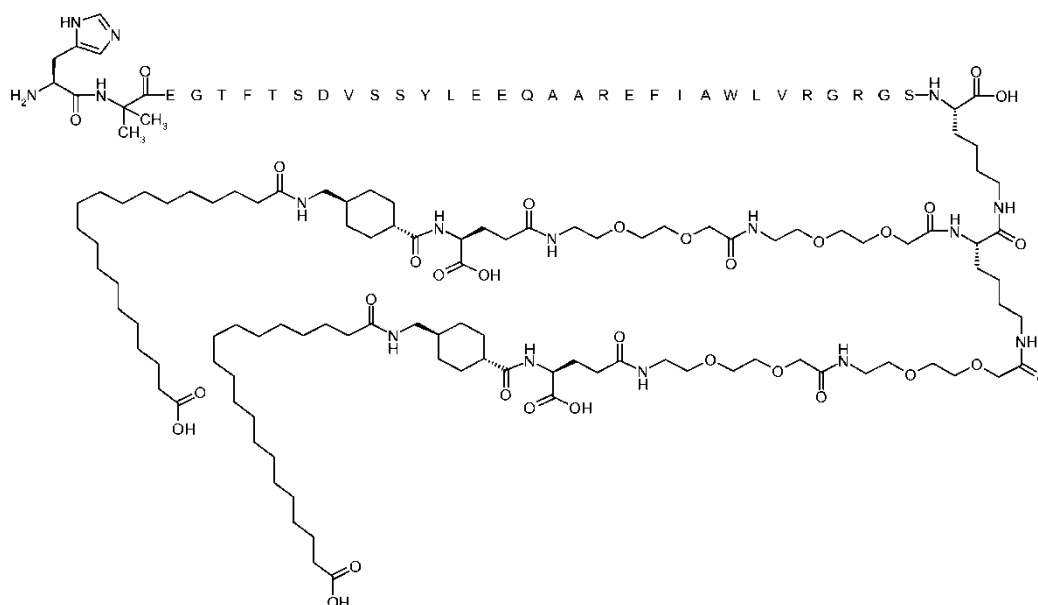
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

5 Chem. 23:



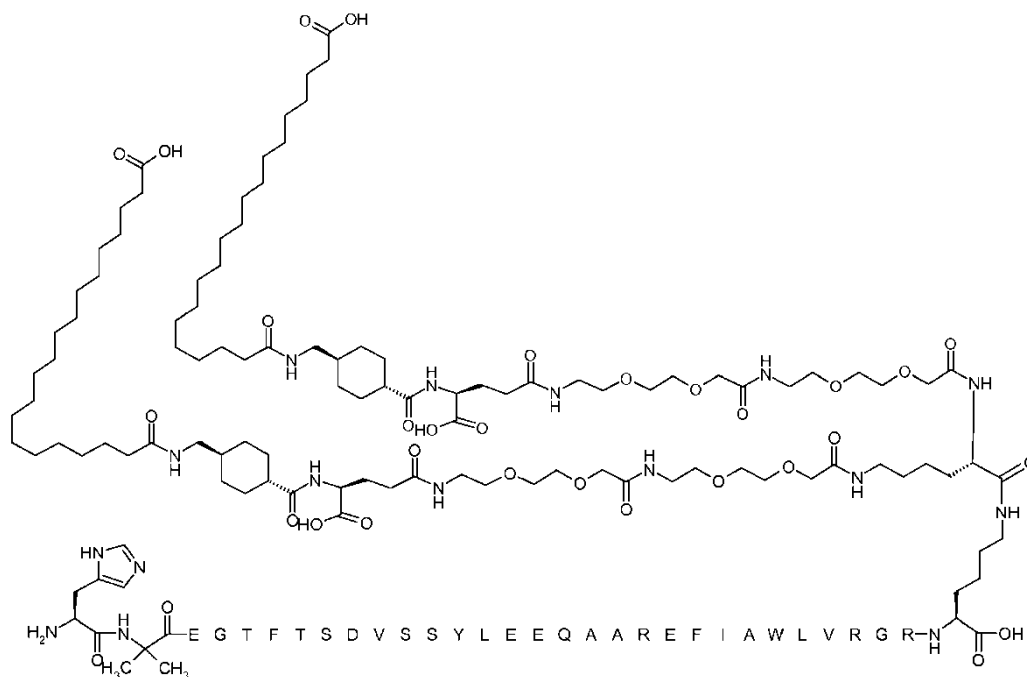
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

10 Chem. 24:



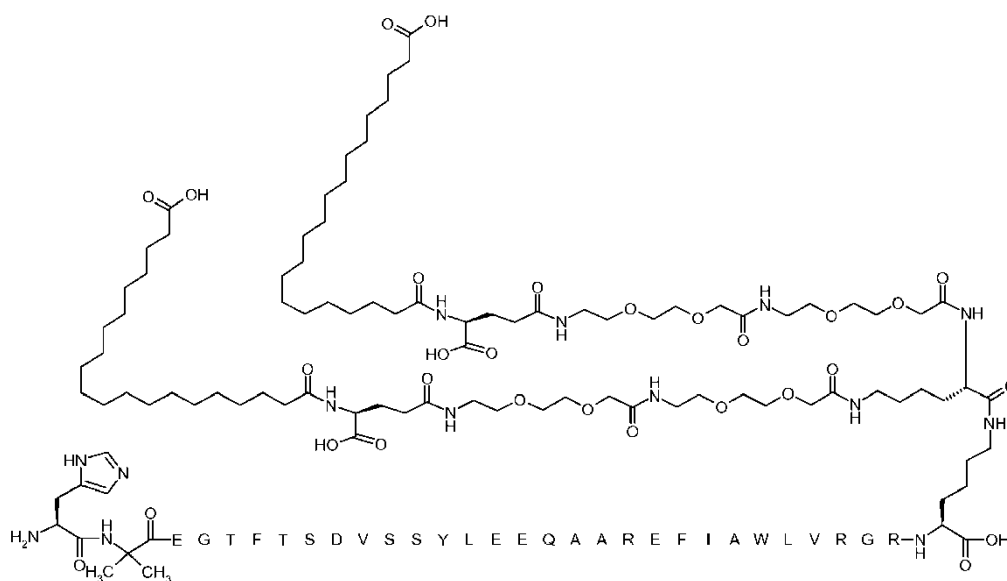
N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexano-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

5 Chem. 25:



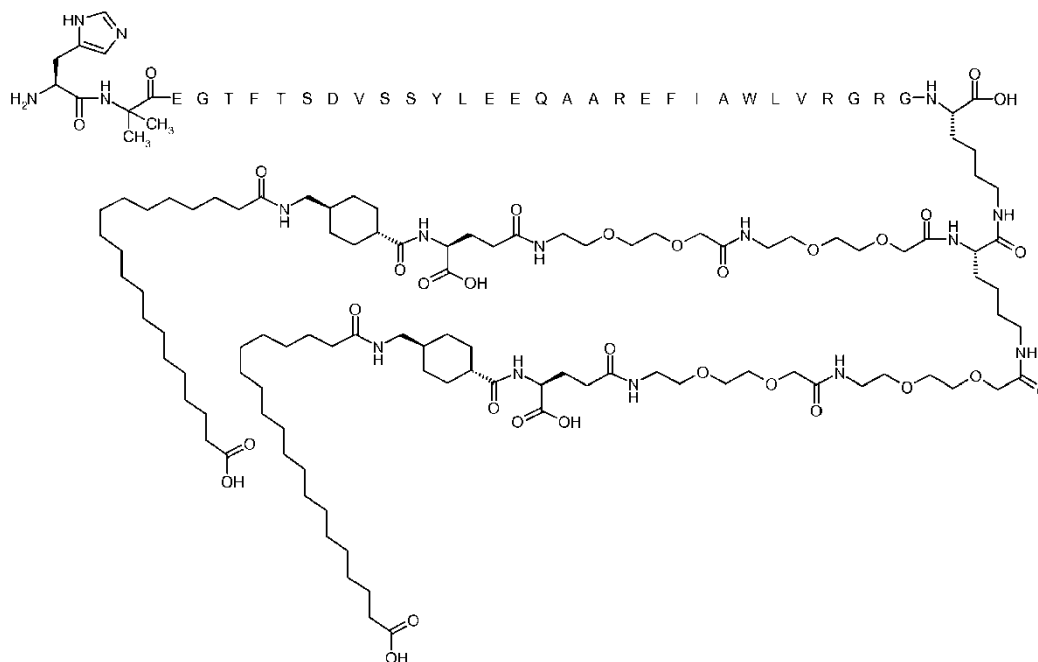
N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

10 Chem. 26:



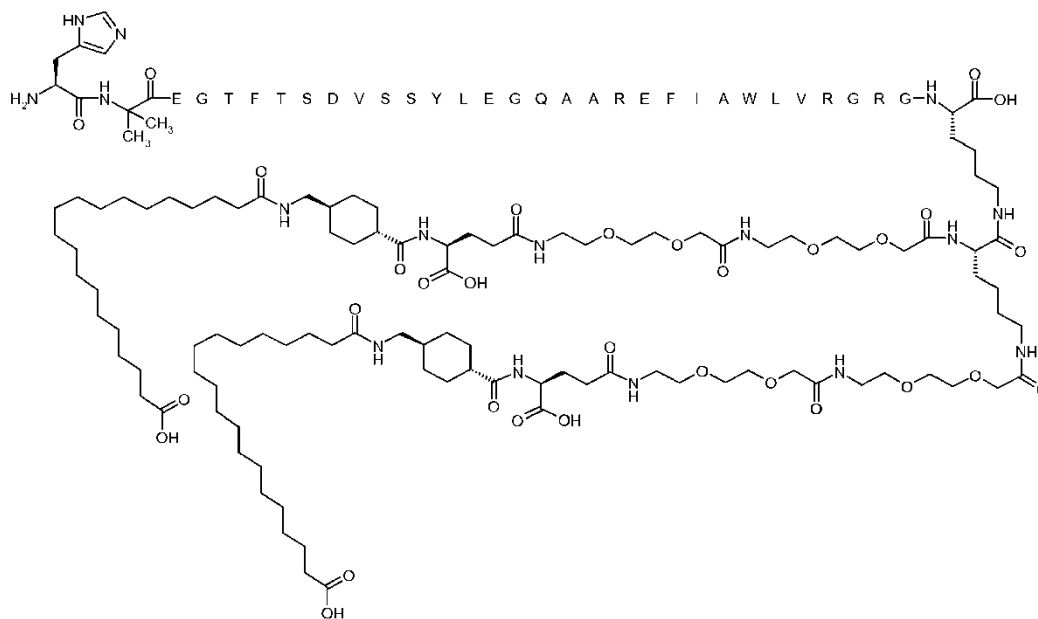
N{Alfa}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}([(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

5 Chem. 27:



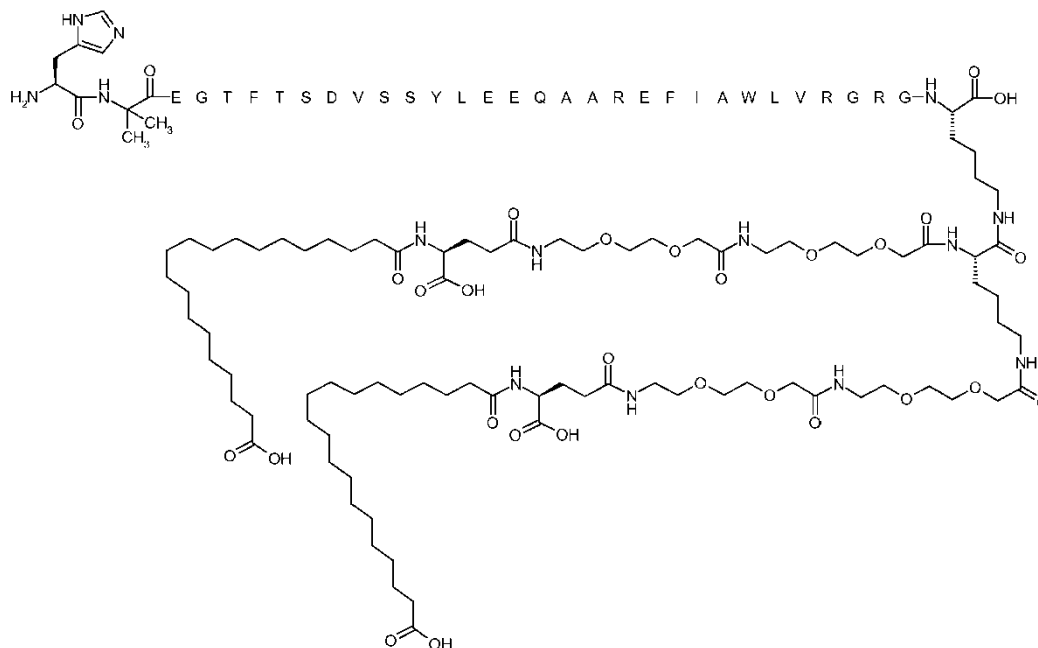
N{Alfa}([Aib8, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}([(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

10 Chem. 28:



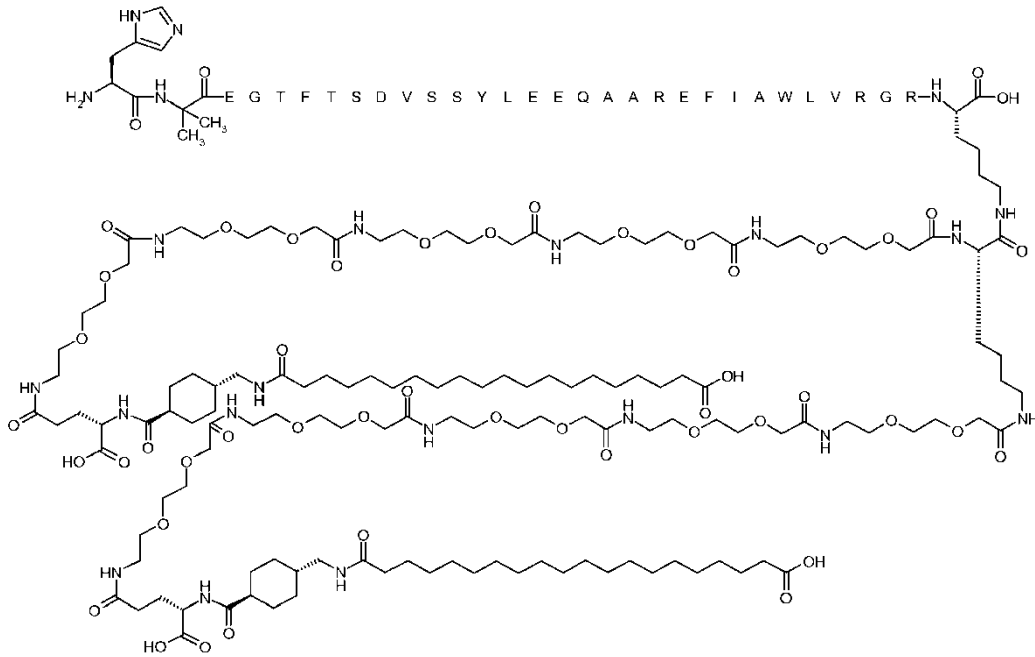
N{Alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 29:



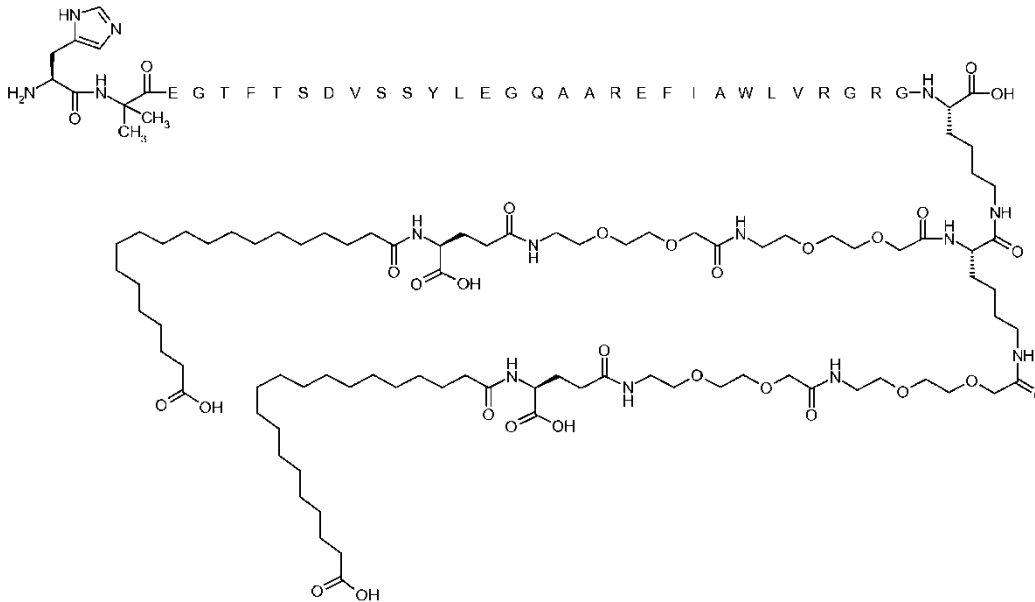
N{Épsilon}-37)-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

10 Chem. 30:



N{Alfa}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

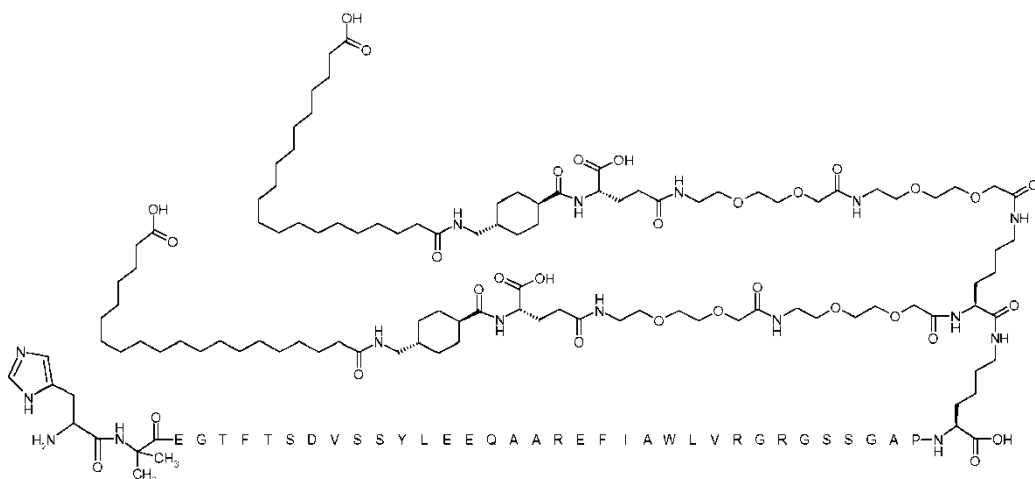
Chem. 31:



5

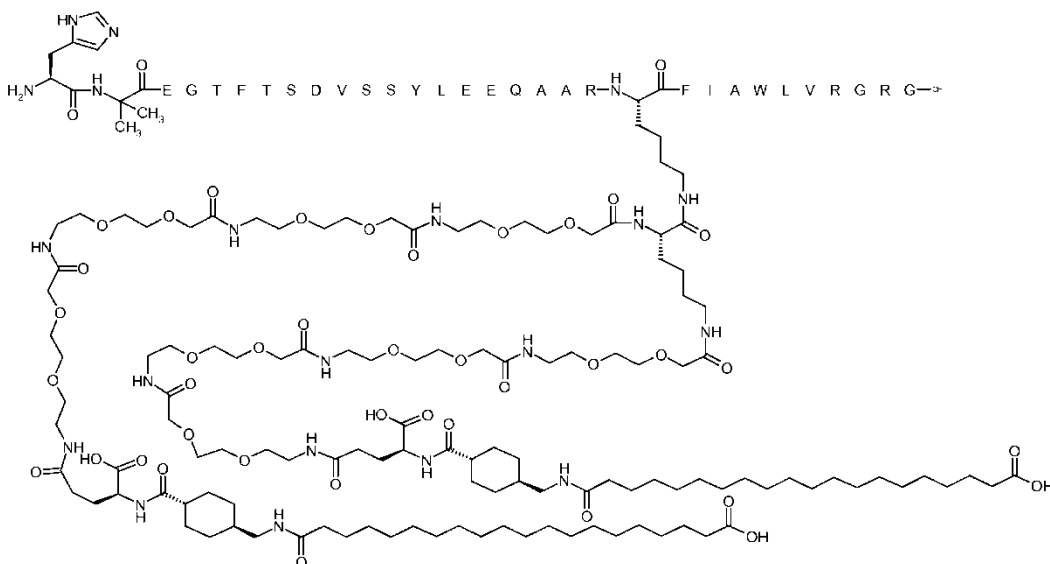
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 32:



N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido,

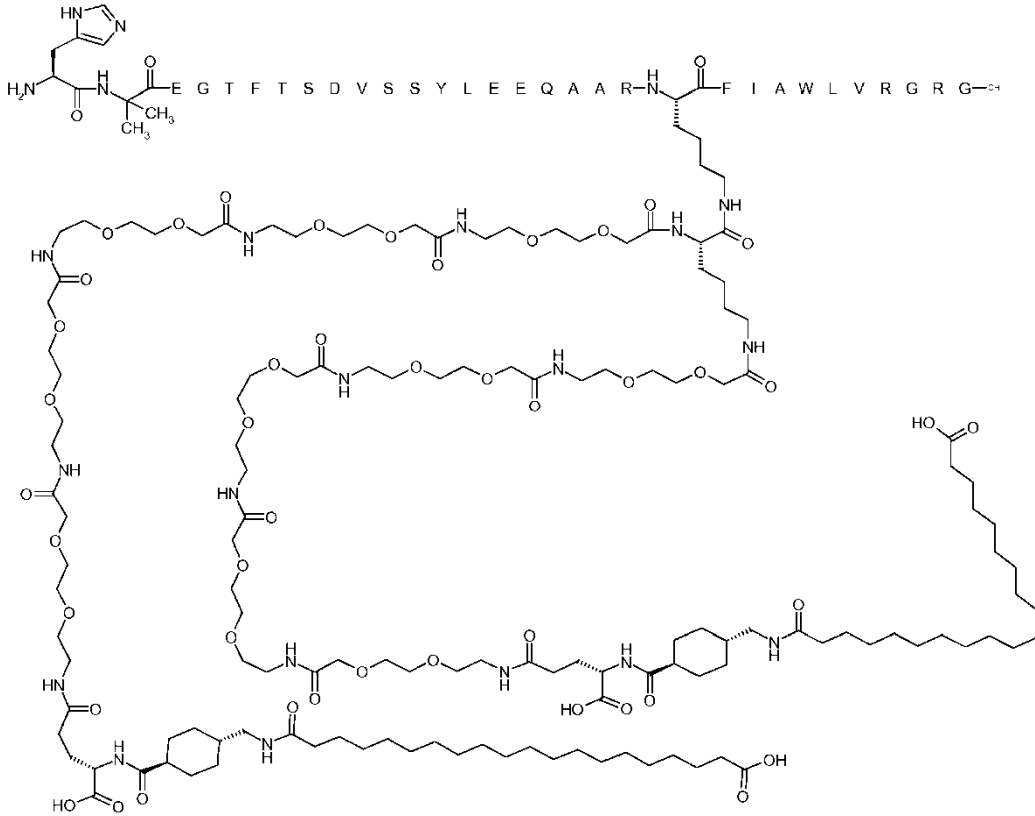
5 Chem. 33:



N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido,

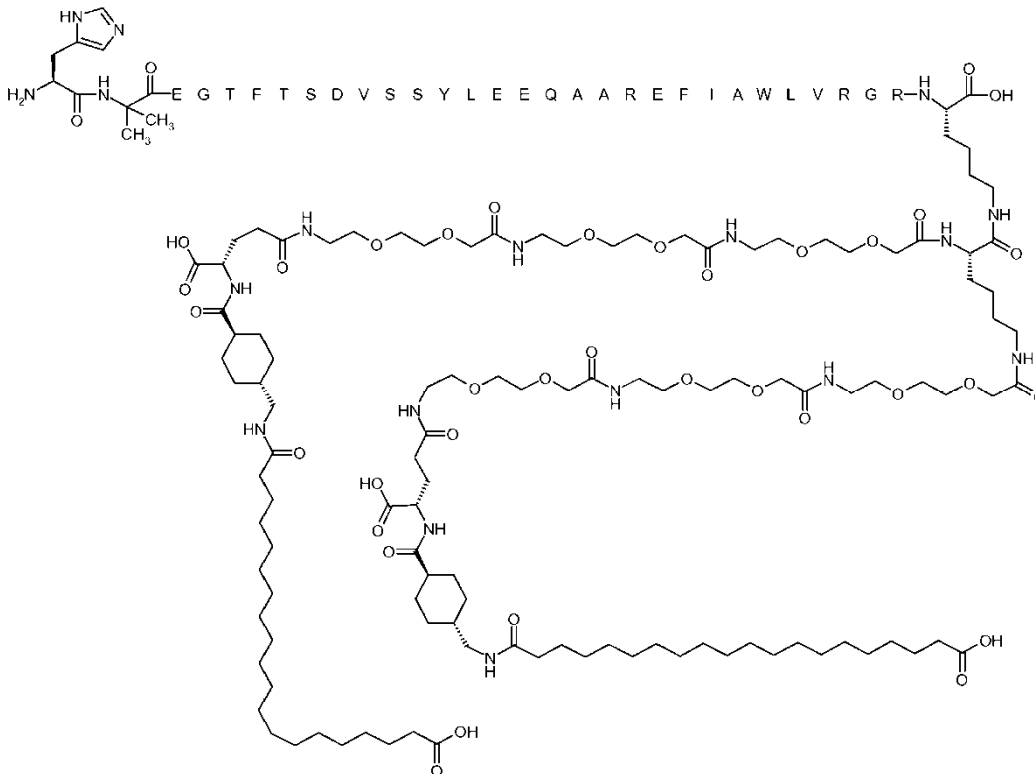
10

Chem. 34:



N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxionadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

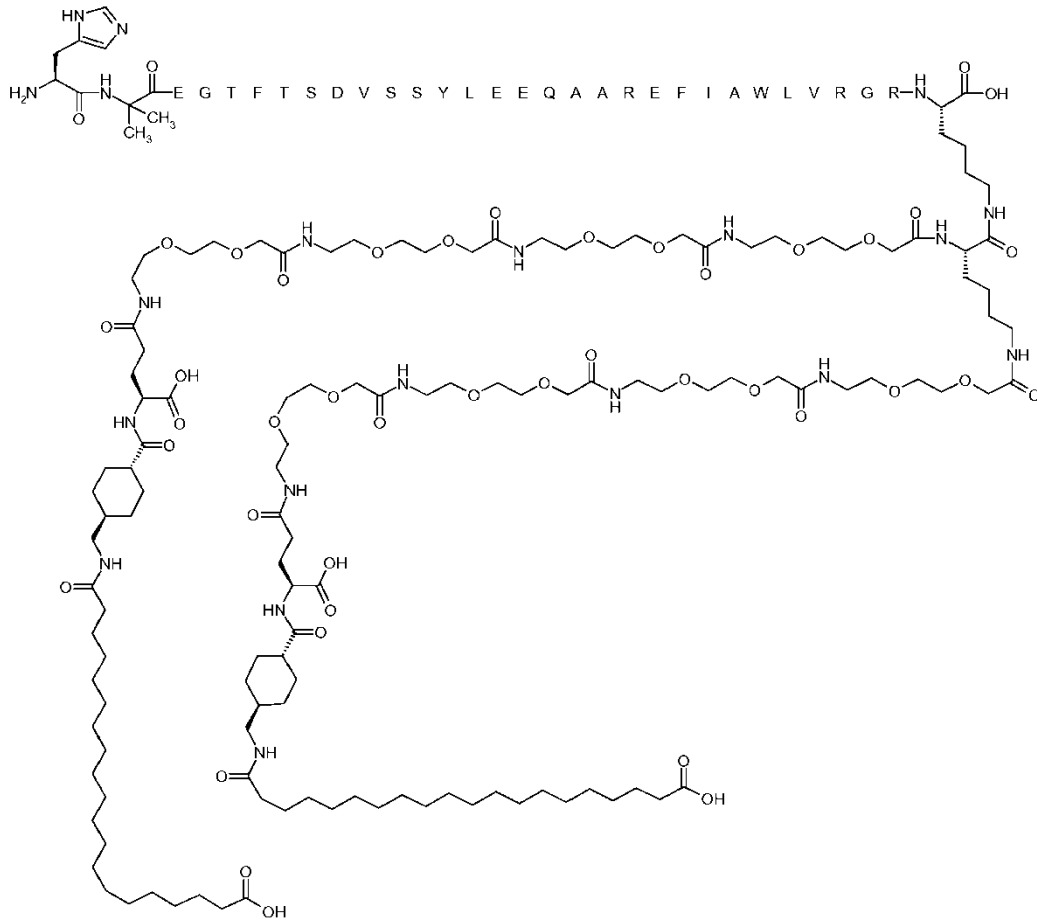
5 Chem. 35:





N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[1-(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

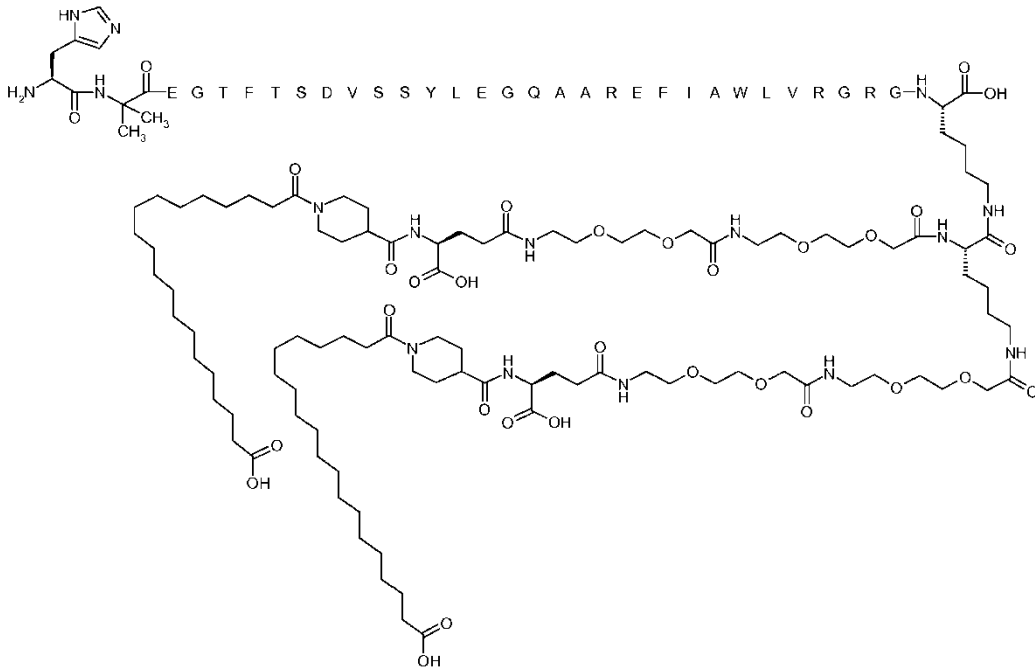
Chem. 36:



5

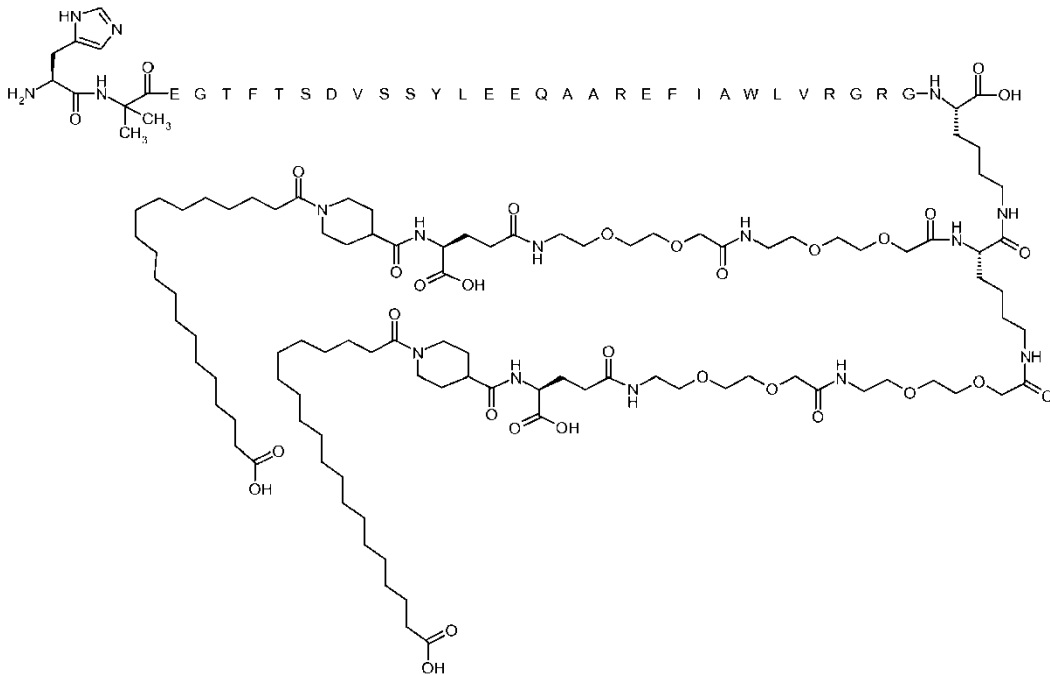
N{Alfa}-[Aib8, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[1-(19-carboxinonadecanoil) piperidina-4-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 37:



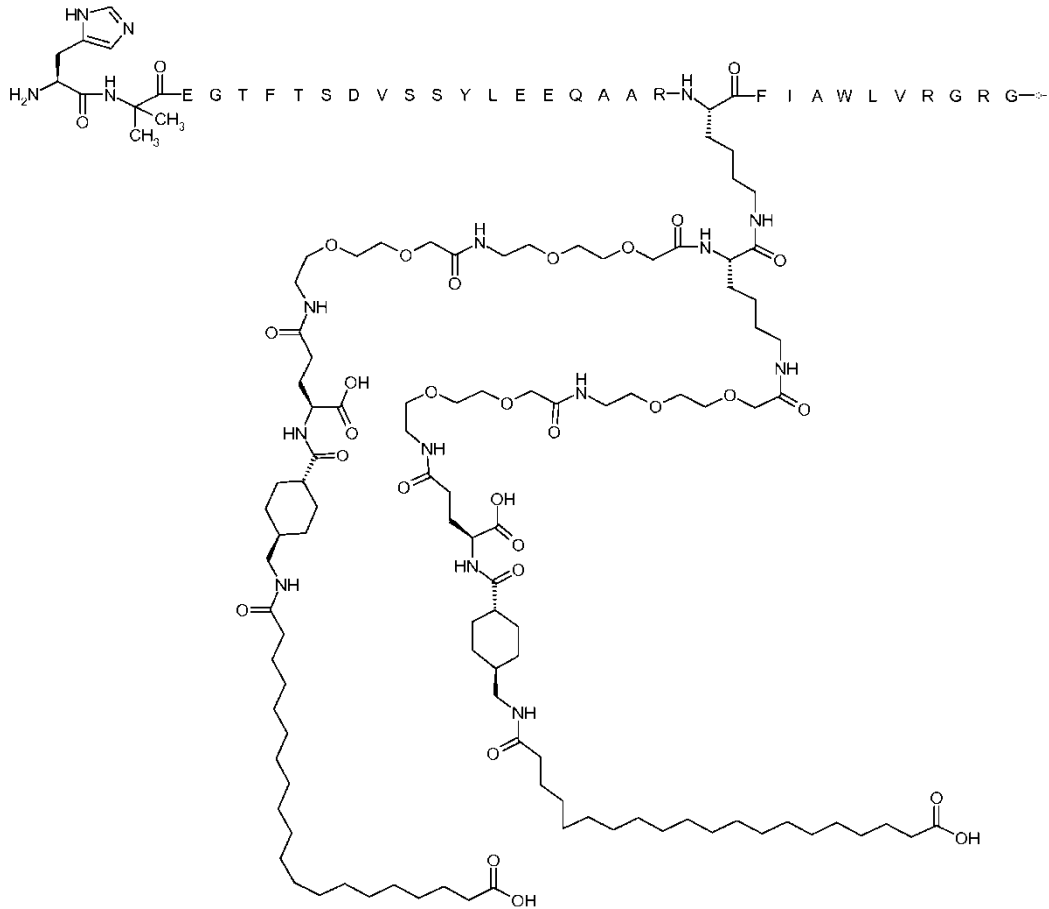
N{Alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[1-(19-carboxinonadecanoil)piperidina-4-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

5 Chem. 38:



N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexano-carbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido,

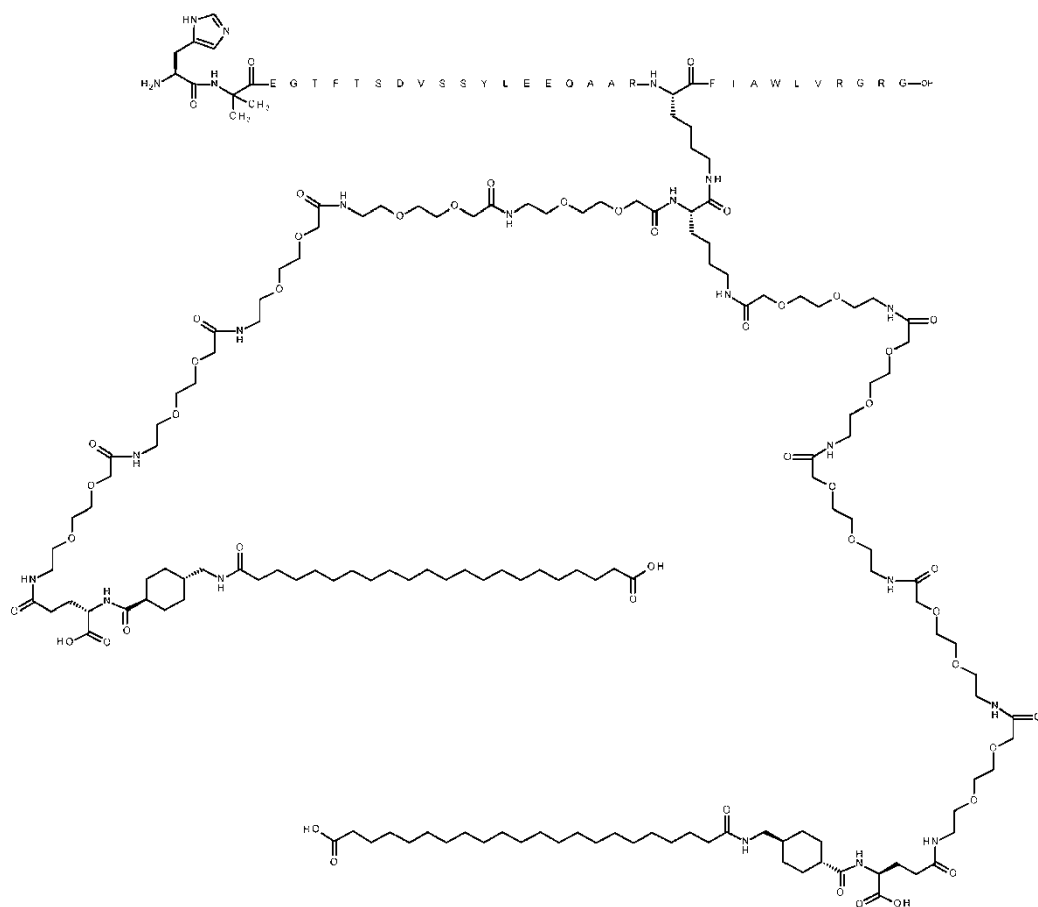
10 Chem. 39:



N{Épsilon-27}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[[4S)-4-carboxy-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoylamino)methyl]cyclohexanecarbonyl]amino]butanoyl]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoyl]-[Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34]-GLP-1-(7-37)-péptido,

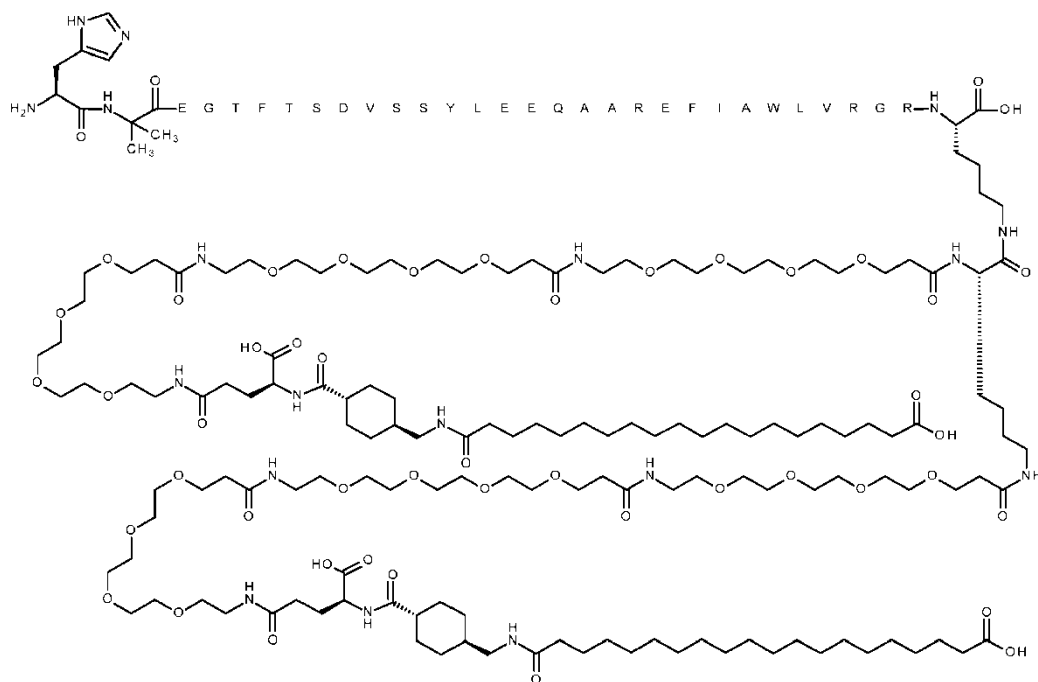
5 Chem. 40:





N(Épsilon-37)-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

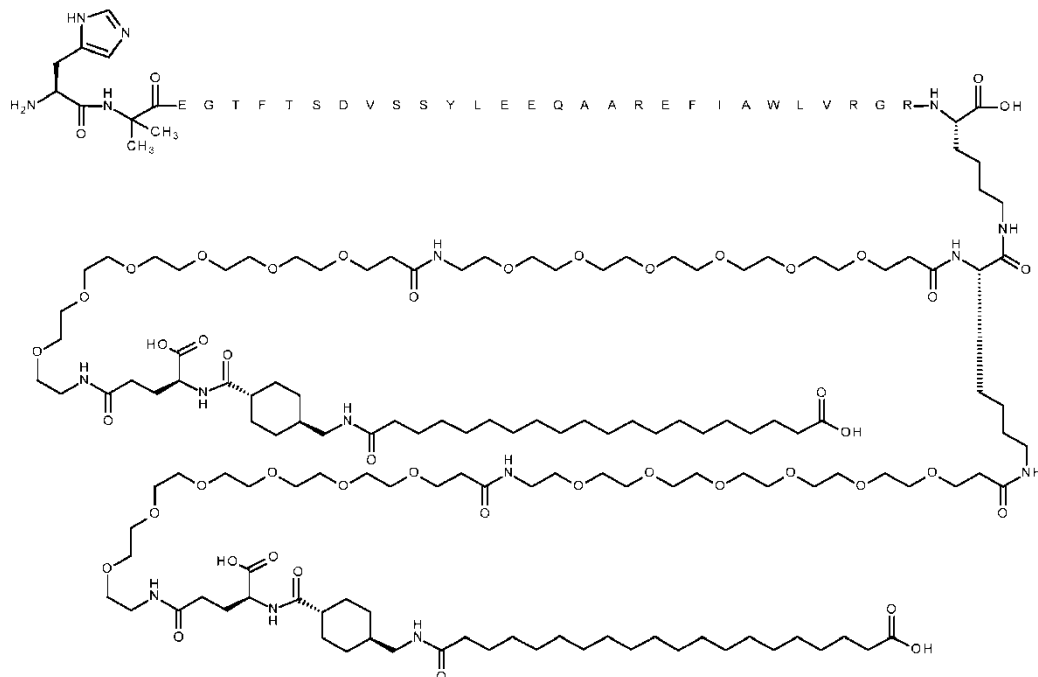
5 Chem. 42:



N(Épsilon-37)-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoil-

amino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila-  
mino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila]mino]hexanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-pé-  
ptido,

Chem. 43:

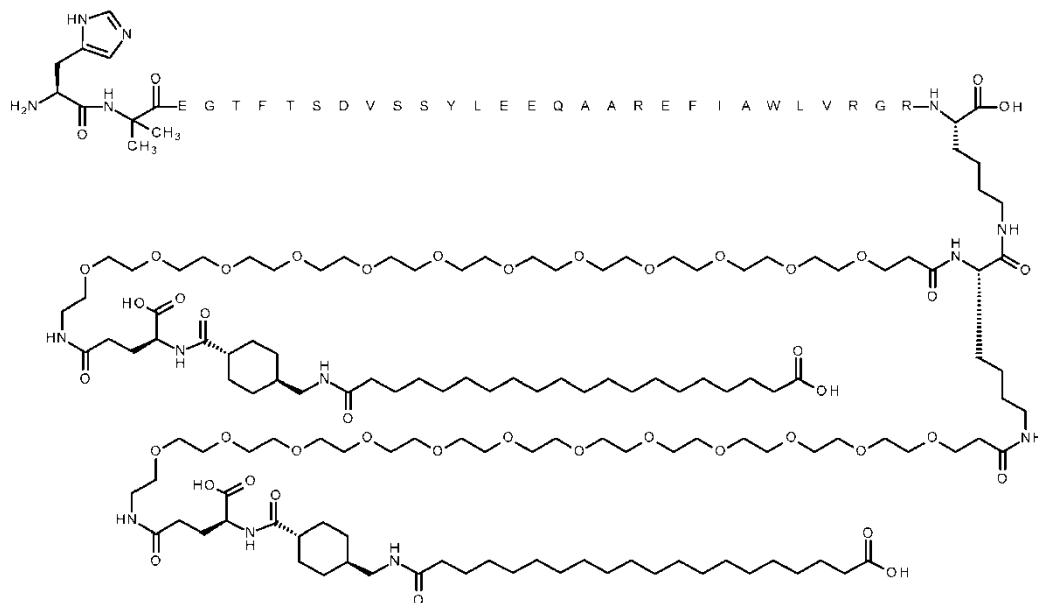


5

N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoila-  
mino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]buta-  
noil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila]mino]hexanoil]-  
[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

10

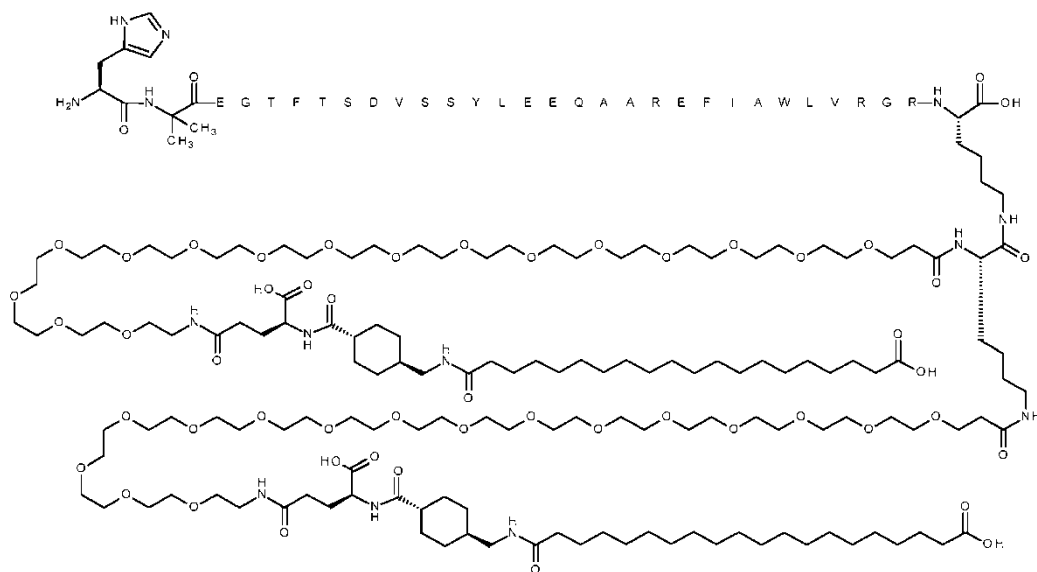
Chem. 44:



N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadeca-  
noilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]buta-  
noil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoila]mino]he-  
xanoil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

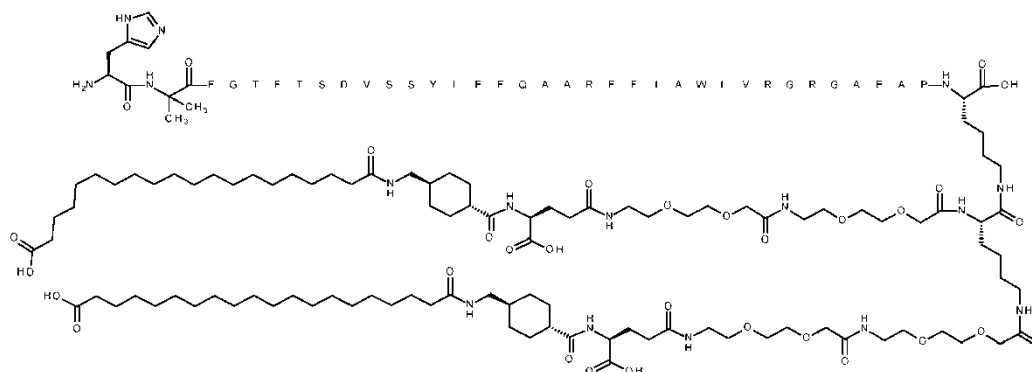
15

Chem. 45:



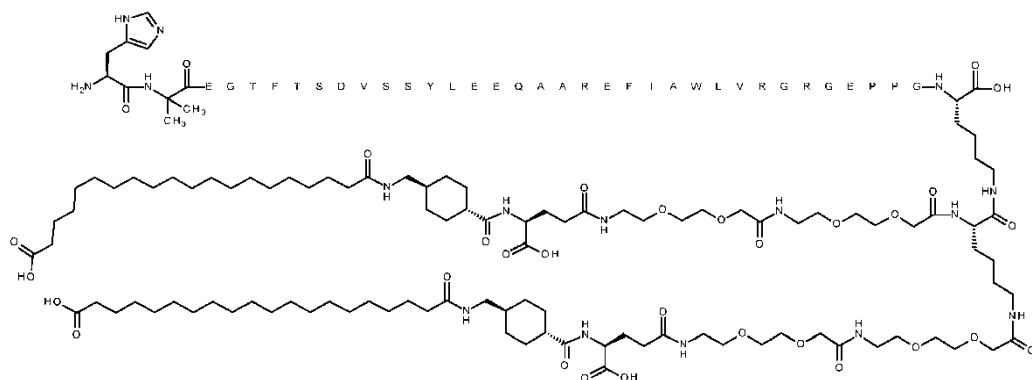
5 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ala-Glu-Ala-Pro-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 46:



[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Glu-Pro-Pro-Gly-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 47:

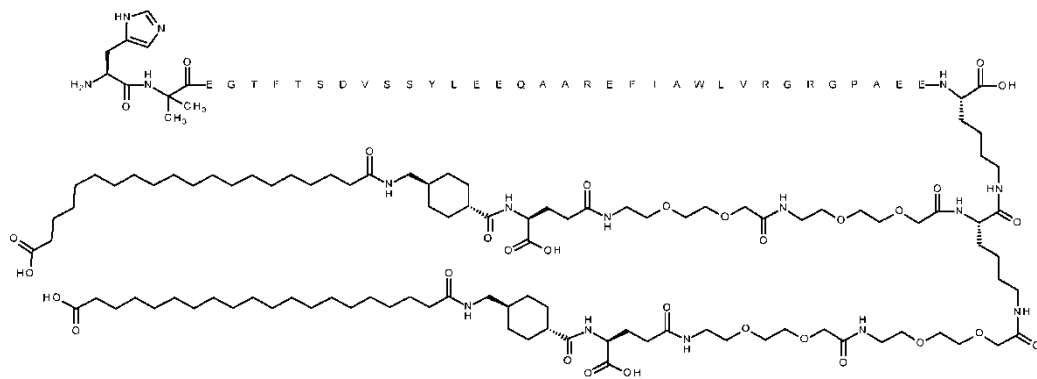


10

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Pro-Ala-Glu-Glu-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-

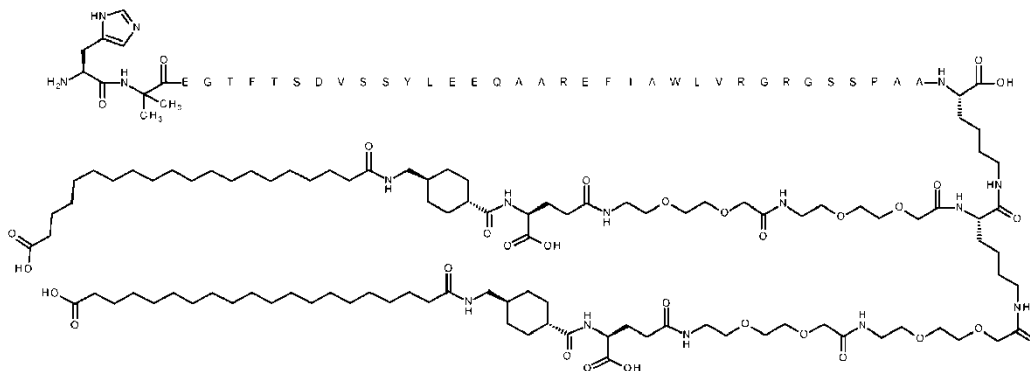
carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 48:



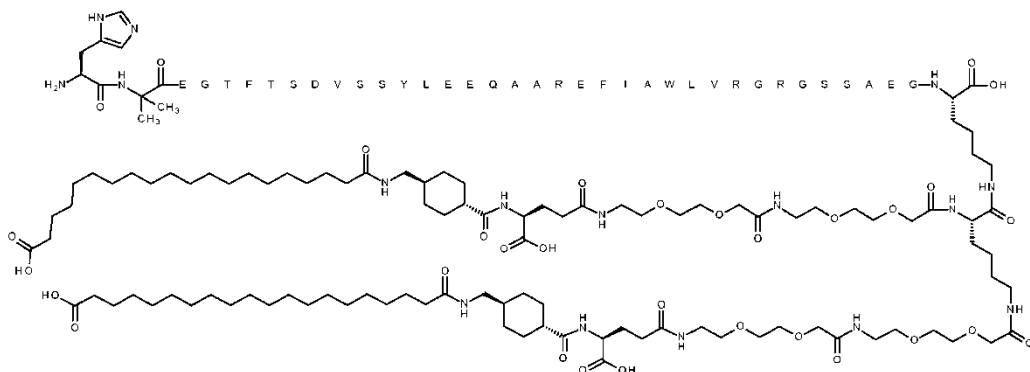
- 5 [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Pro-Ala-Ala-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

Chem. 49:



- 10 [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Ala-Glu-Gly-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

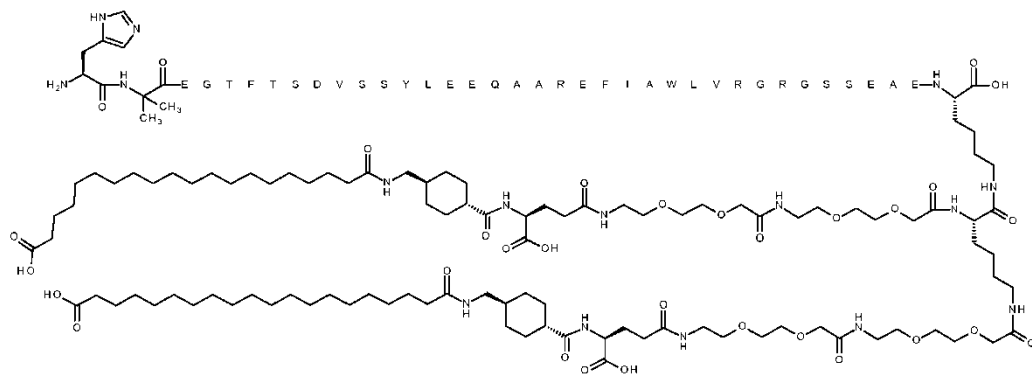
Chem. 50:



- 15 [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Ser-Ser-Glu-Ala-Glu-N{Épsilon}[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]Lys,

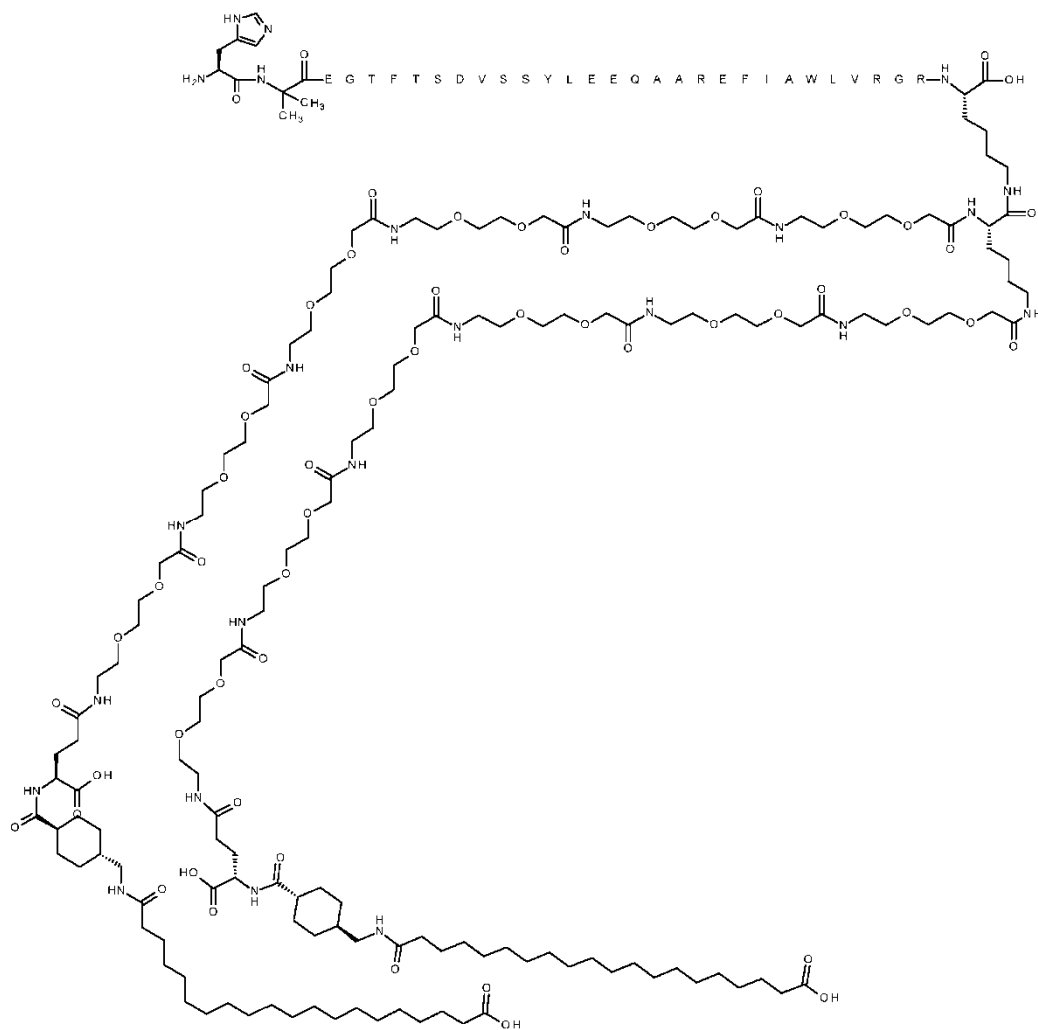


Chem. 51:



5 N{Épsilon-37}-[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

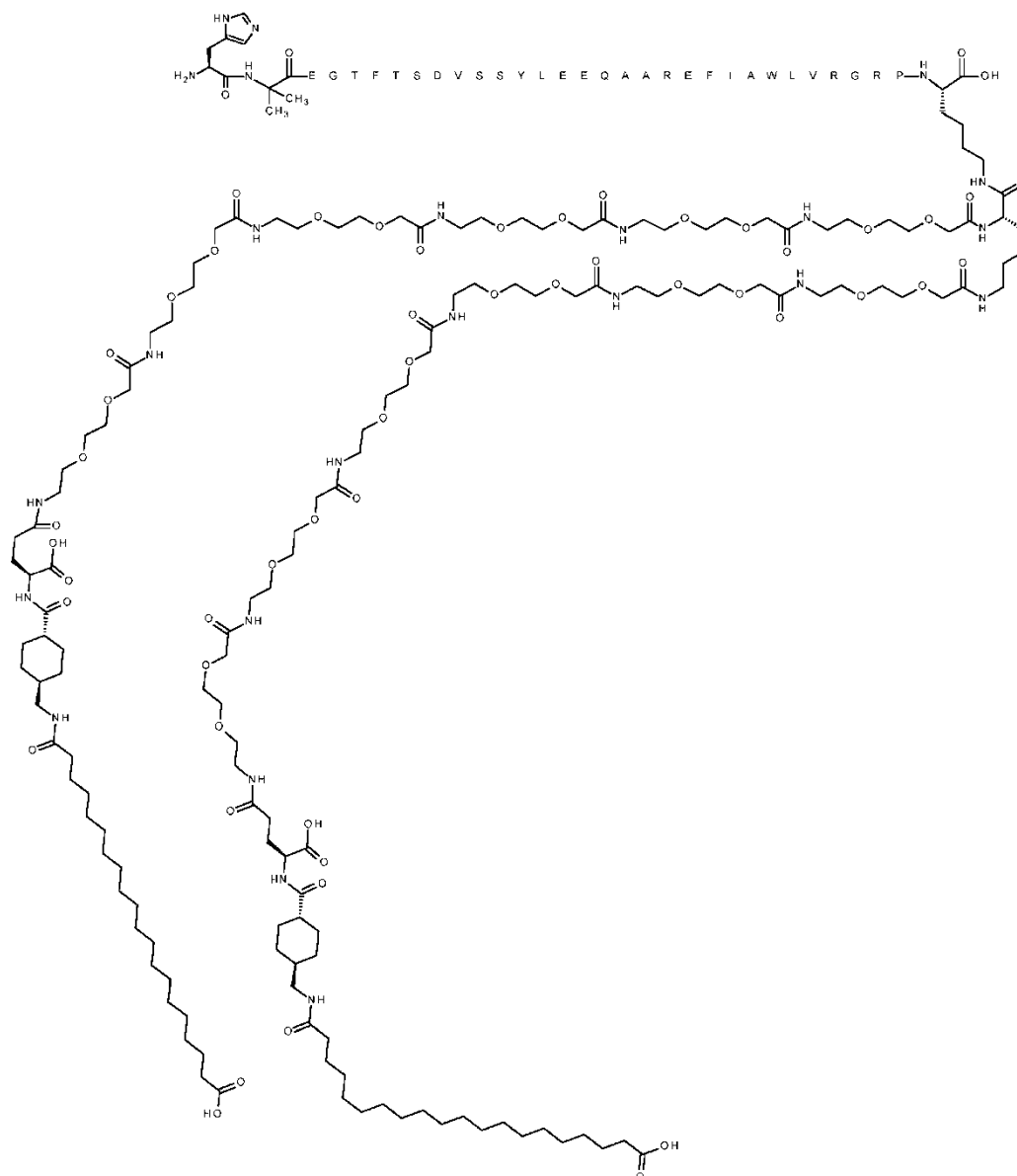
Chem. 52:



10 [[Imp7,Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-peptidil-Gly-N{Épsilon}][(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]hexanoil]]Lys,



Chem. 54:



o una sal, una amida o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como un medicamento.

13. Un derivado según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes de tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de la edad madura que se presenta en el joven), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C;

10 (ii) retraso o prevención de la progresión de una enfermedad diabética, tal como la progresión en diabetes de tipo 2, retraso de la progresión de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2 que requiere insulina, retraso o prevención de la resistencia a la insulina y/o retraso de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina;

15 (iii) mejora de la función de las células  $\beta$ , tal como disminuyendo la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentando la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células,  $\beta$  y/o para restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células  $\beta$ ;

- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y/o esclerosis múltiple;
- 5 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante una disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciado gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 10 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejora de los parámetros lipídicos, tal como prevención y/o tratamiento de la dislipidemia, reducción de los lípidos séricos totales; incremento de HDL; reducción de LDL pequeña y densa; reducción de VLDL; reducción de los triglicéridos; reducción del colesterol; reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) *in vitro* y/o *in vivo*;
- 15 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardiovascular temprana o cardíaca temprana, hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad arterial coronaria; hipertensión; hipertensión esencial; emergencia por hipertensión aguda; cardiomiopatía; insuficiencia cardíaca; intolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica; arritmia; trastorno del ritmo cardíaco; síncope; angina de pecho; reoclusión de una derivación y/o una endoprótesis cardíaca; claudicación intermitente (arterioesclerosis ocluyente); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 20 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como síndrome de intestino inflamatorio; síndrome del intestino delgado o enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tal como psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico;
- 25 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedad crítica, tal como el tratamiento de un paciente con enfermedad crítica, una polinefropatía del paciente crítico (CIPNP) y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedad crítica o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente padezca bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante una hospitalización; y/o estabilización de la glucosa en sangre, equilibrio de la insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes de unidades de cuidados intensivos con enfermedad aguda;
- 30 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedad cerebral, tal como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática;
- 35 (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

Fig. 1

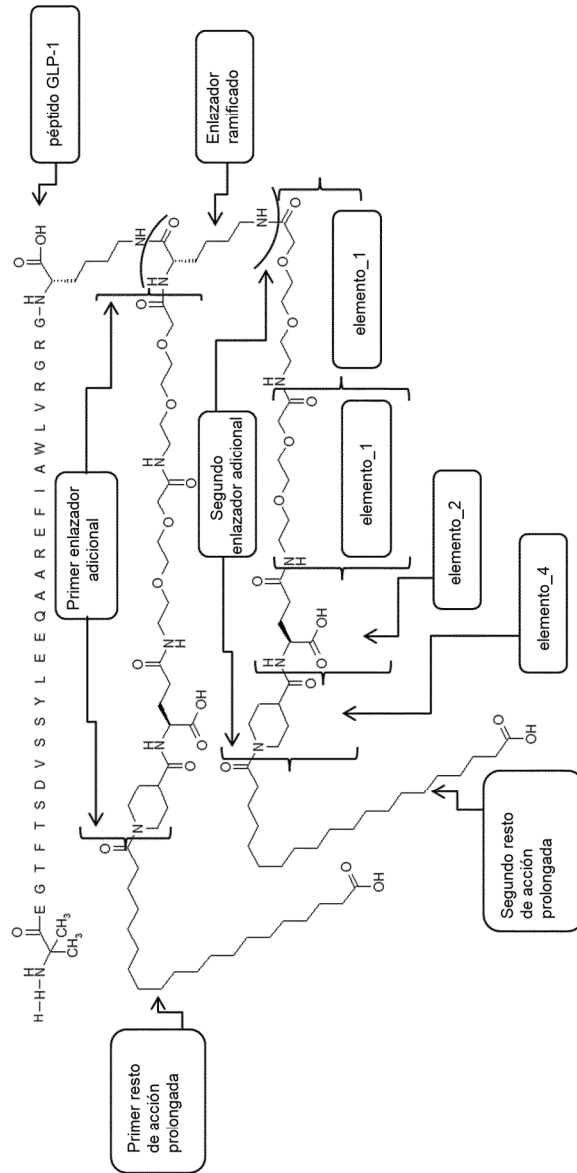


Fig. 1/1