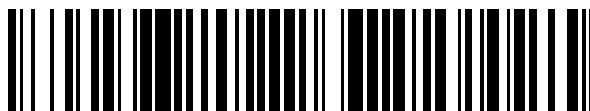


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 765**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013** **PCT/EP2013/077313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14096150**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013** **E 13811510 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 2934568**

54 Título: **Agonistas duales de GLP1/GIP o trigonales de GLP1/GIP/glucagón**

30 Prioridad:

21.12.2012 EP 12306647

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2018

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

HAACK, TORSTEN;
WAGNER, MICHAEL;
HENKEL, BERND;
STENGELIN, SIEGFRIED;
EVERS, ANDREAS;
LORENZ, MARTIN y
LORENZ, KATRIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 653 765 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

Agonistas duales de GLP1/GIP o trigonales de GLP1/GIP/glucagón

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a análogos del péptido exendina-4 que activan el receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y opcionalmente el receptor de glucagón (GCG) y a su uso médico, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos del síndrome metabólico, que incluyen diabetes y obesidad, además de la reducción de ingesta excesiva de alimentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La exendina-4 es un péptido de 39 aminoácidos que se produce por las glándulas salivales del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*) (Eng. J. et al., J. Biol. Chem., 267:7402-05, 1992). La exendina-4 es un activador del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), considerando que muestre solo activación muy baja del receptor de GIP y no active el receptor de glucagón (véase la Tabla 1).

Tabla 1: Potencias de exendina-4 en los receptores de GLP-1, GIP y de glucagón humanos (indicadas en pM) a concentraciones crecientes y midiendo el AMPc formado como se describe en Métodos.

SEQ ID NO:	péptido	CE50 de hGLP-1 R [pM]	CE50 de hGIP R [pM]	CE50 de hGlucagón R [pM]
1	exendina-4	0,4	12500,0	>10000000

15 La exendina-4 comparte muchas de las acciones glucorreguladoras observadas con GLP-1. Estudios clínicos y no clínicos han mostrado que la exendina-4 tiene varias propiedades antidiabéticas beneficiosas que incluyen un potenciamiento dependiente de la glucosa en la síntesis y secreción de insulina, supresión dependiente de la glucosa de la secreción de glucagón, ralentizamiento del vaciamiento gástrico, reducción de la ingesta de alimentos y peso corporal, y un aumento en la masa de células beta y marcadores de la función de células beta (Gentilella R et al., Diabetes Obes Metab., 11:544-56, 2009; Norris SL et al., Diabet Med., 26:837-46, 2009; Bunck MC et al., Diabetes Care., 34:2041-7, 2011).

20 Estos efectos son beneficiosos no solo para diabéticos, sino también para pacientes que padecen obesidad. Los pacientes con obesidad tienen un mayor riesgo de tener diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares y musculoesqueléticas.

25 Con respecto a GLP-1 y GIP, la exendina-4 es más resistente a la escisión por dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), produciendo una semivida y duración de la acción *in vivo* prolongada (Eng J., Diabetes, 45 (Suppl 2):152A (resumen 554), 1996; Deacon CF, Horm Metab Res, 36: 761-5, 2004).

30 También se mostró que la exendina-4 era mucho más estable hacia la degradación por endopeptidasa neutra (NEP), cuando se comparó con GLP-1, glucagón u oxintomodulina (Druce MR et al., Endocrinology, 150(4), 1712-1721, 2009).

Sin embargo, la exendina-4 es químicamente lábil debido a la oxidación de la metionina en la posición 14 (Hargrove DM et al., Regul. Pept., 141: 113-9, 2007), además de la desamidación e isomerización de la asparagina en la posición 28 (documento WO 2004/035623).

35 La secuencia de aminoácidos de la exendina-4 se muestra como SEQ ID NO: 1

HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

La secuencia de aminoácidos de GLP-1(7-36)-amida se muestra como SEQ ID NO: 2

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

40 La liraglutida es un análogo de GLP-1 químicamente modificado comercializado en el que, entre otras modificaciones, un ácido graso está ligado a una lisina en la posición 20 conduciendo a una duración prolongada de la acción (Drucker DJ et al., Nature Drug Disc. Rev. 9, 267-268, 2010; Buse, JB et al., Lancet, 374:39-47, 2009).

La secuencia de aminoácidos de la liraglutida se muestra como SEQ ID NO: 3.

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK((S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-)
EFIAWLVRGRG-OH

El GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) es un péptido de 42 aminoácidos que es liberado de las células K intestinales tras el consumo de alimentos. GIP y GLP-1 son las dos hormonas derivadas de células enteroendocrinas del intestino que representan el efecto de incretina, que representa más del 70 % de la respuesta de la insulina a una exposición a glucosa oral (Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 y GIP*. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157).

La secuencia de aminoácidos de GIP se muestra como SEQ ID NO: 4:

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNWKNHNTQ-OH

El glucagón es un péptido de 29 aminoácidos que es liberado en la circulación sanguínea cuando la glucosa en circulación es baja. La secuencia de aminoácidos del glucagón se muestra en SEQ ID NO: 5.

HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT-OH

Durante la hipoglucemia, cuando los niveles de glucosa en sangre caen por debajo de los normales, el glucagón manda una señal al hígado para degradar glucógeno y liberar glucosa, provocando un aumento de los niveles de glucosa en sangre para alcanzar un nivel normal. La hipoglucemia es un efecto secundario común de pacientes tratados con insulina con hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre) debido a diabetes. Así, la función más predominante del glucagón en la regulación de la glucosa es contrarrestar la acción de la insulina y mantener niveles de glucosa en sangre.

Holst (Holst, J. J. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409) y Meier (Meier, J. J. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8, 728) describen que los agonistas del receptor de GLP-1, tales como GLP-1, liraglutida y exendina-4, mejoran el control glucémico en pacientes con T2DM, reduciendo la glucosa en ayunas y postprandial (FPG y PPG). Los péptidos que se unen y activan el receptor de GLP-1 se describen en las solicitudes de patente WO 98/08871 A1, WO2008/081418 A1 y WO2008/023050 A1.

El documento WO 2008/081418 A1 describe compuestos diana del receptor de proteína 1 similar al glucagón, que comprenden receptor de GLP-1 que se dirige a conjugados de agente-conector unidos a un sitio de combinación de un anticuerpo, además de usos de tales compuestos que incluyen métodos de prevención o tratamiento de diabetes o afecciones relacionadas con la diabetes.

El documento WO 2008/023050 A1 se refiere a péptidos terapéuticos derivados de exendina-4, en los que una lisina se derivatiza para dar un resto de lisina acilado.

Se ha descrito que la activación dual de los receptores de GLP-1 y de GIP, por ejemplo, combinando las acciones de GLP-1 y GIP en una preparación, conduce a un principio terapéutico con reducción significativamente mejor de los niveles de glucosa en sangre, elevada secreción de insulina y reducido peso corporal en ratones con T2DM y obesidad en comparación con el agonista de GLP-1 comercializado liraglutida (por ejemplo, VA Gault et al., *Clin Sci (Lond)*, 121, 107-117, 2011). Se demostró que GLP-1 y GIP nativos en seres humanos tras la co-infusión interaccionaban de una forma aditiva con un efecto insulínico significativamente elevado en comparación con GLP-1 solo (MA Nauck et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 912-917, 1993).

El diseño de moléculas híbridas que combinan el agonismo sobre el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y el glucagón ofrece el potencial terapéutico para lograr una reducción significativamente mejor de los niveles de glucosa en sangre, elevada secreción de insulina y un efecto significativo incluso más pronunciado sobre la reducción del peso corporal en comparación con el agonista de GLP-1 comercializado liraglutida (por ejemplo, VA Gault et al., *Clin Sci (Lond)*, 121, 107-117, 2011).

Los compuestos de la presente invención son derivados de exendina-4, que muestran actividad agonista en el receptor de GLP-1 y de GIP y opcionalmente el receptor de glucagón y que tienen - entre otras - preferiblemente las siguientes modificaciones: Tyr en la posición 1 e Ile en la posición 12.

Sorprendentemente, se encontró que la modificación del agonista de GLP-1 selectivo exendina-4 por Tyr en la posición 1 e Ile en la posición 12 produce un péptido con alta actividad dual en los receptores de GLP-1 y de GIP. Esta observación es sorprendente, ya que la misma modificación en otros agonistas de GLP-1, tales como el propio GLP-1, no produce alta actividad en el receptor de GIP, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Potencias de análogos del péptido exendina-4 y GLP-1 en receptores de GLP-1 y de GIP (indicados en pM) a concentraciones crecientes y midiendo AMPc formado como se describe en Métodos.

SEQ ID NO:	péptido	CE50 de hGIP R [pM]	CE50 de hGLP-1 R [pM]
6	Tyr(1)Ile(12)-exendina-4	93,9	1,3
7	Tyr(1)Ile(12)-GLP1	3660,0	5,0

Los péptidos que se unen y activan tanto el receptor de GIP como el receptor de GLP-1 y opcionalmente el receptor de glucagón, y mejoran el control glucémico, suprimen el aumento de peso corporal y reducen el consumo de alimentos se describen en las solicitudes de patente WO 2011/119657 A1, WO 2012/138941 A1, WO 2010/011439 A2, WO 2010/148089 A1, WO 2011/094337 A1, WO 2012/088116 A2. Estas solicitudes desvelan que pueden diseñarse agonistas mixtos del receptor de GLP-1, el receptor de GIP y opcionalmente el receptor de glucagón como análogos de las secuencias de GIP o glucagón nativas.

Los compuestos de la presente invención son análogos del péptido exendina-4 que comprende leucina en la posición 10 y glutamina en la posición 13. Krstenansky et al. (Biochemistry, 25, 3833-3839, 1986) muestran la importancia de los restos 10 a 13 del glucagón para sus interacciones con receptor y activación de adenilato ciclasa. En los análogos del péptido exendina-4 de la presente invención, varios de los restos subyacentes son diferentes de dicho glucagón. En particular, los restos Tyr10 y Tyr13 están sustituidos con leucina en la posición 10 y glutamina, un aminoácido polar no aromático, en la posición 13. Esta sustitución, especialmente en combinación con isoleucina en la posición 23 y glutamato en la posición 24, conduce a derivados de exendina-4 con propiedades biofísicas potencialmente mejoradas como la solubilidad o el comportamiento de agregación en disolución. La sustitución no conservativa de un aminoácido aromático con un aminoácido polar en la posición 13 de un análogo de exendina-4 conduce sorprendentemente a péptidos con alta actividad en el receptor de GIP y opcionalmente en el receptor de glucagón.

Además, los compuestos de la presente invención son derivados de exendina-4 con restos acilados de ácidos grasos en la posición 14. Esta funcionalización del ácido graso en la posición 14 produce un perfil farmacocinético mejorado. Sorprendentemente, la funcionalización del ácido graso en la posición 14 también conduce a péptidos con una actividad de GIPR significativamente más alta, por ejemplo aquellos mostrados en el Ejemplo 5, Tabla 8.

Los compuestos de la presente invención son análogos del péptido exendina-4 que contienen aminoácidos alfa, alfa-dialquilados con una cadena lateral básica en la posición 20. Sorprendentemente, la modificación de la secuencia de la exendina-4 con uno de estos aminoácidos conduce a compuestos con un perfil biofísico mejorado, como el comportamiento de solubilidad (en particular a pH bajo, especialmente a pH 4,5) o agregación en disolución, cuando el aminoácido no natural se incorpora en la posición 20. Los análogos de exendina-4 resultantes mantienen así su alta actividad en el receptor de GLP-1, el receptor de GIP y opcionalmente el receptor de glucagón. La incorporación de estos aminoácidos no naturales también aumenta la estabilidad enzimática de los péptidos, produciendo posiblemente propiedades farmacocinéticas mejoradas.

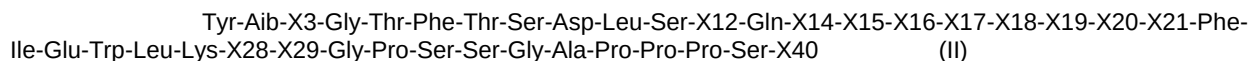
BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En el presente documento se proporcionan análogos de exendina-4 que activan potentemente el receptor de GLP-1 y de GIP y opcionalmente el receptor de glucagón. En estos análogos de exendina-4, entre otras sustituciones, la metionina en la posición 14 está sustituida con un aminoácido que lleva un grupo -NH₂ en la cadena lateral, que está además sustituida con una cadena lateral lipófila (por ejemplo, un ácido graso opcionalmente combinado con un conector).

La invención proporciona un compuesto peptídico que tiene la fórmula (I):



en la que Z es un resto de péptido que tiene la fórmula (II)



X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ puede ser un resto que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y/o P,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg, Aib, Leu y Tyr,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Aib,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala, Aib y Ser,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr, Aib, D-Ala y Ala,

X40 está ausente o representa Lys,

5 R^1 representa NH_2 ,

R^2 representa OH o NH_2 .

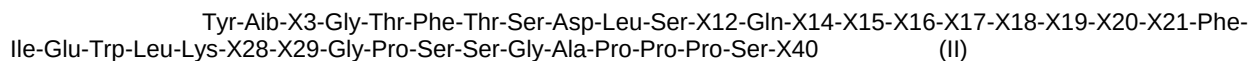
o una sal o solvato del mismo.

10 Los compuestos de la invención son agonistas del receptor de GLP-1 y de GIP y opcionalmente agonistas del receptor de glucagón como se ha determinado por la observación de que pueden estimular la formación de AMPc intracelular. La determinación de la potencia *in vitro* en ensayos celulares de agonistas se cuantifica determinando las concentraciones que producen el 50 % de activación de la máxima respuesta (CE50) como se describe en Métodos.

En ciertas realizaciones, la invención, por tanto, proporciona un compuesto peptídico que tiene la fórmula (I):



15 en la que Z es un resto de péptido que tiene la fórmula (II)



X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

20 X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo $-NH_2$, en el que el grupo de cadena lateral $-NH_2$ está funcionalizado por $-C(O)-R^5$, en la que R^5 es un resto que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y/o P,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

25 X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg, Aib, Leu y Tyr,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Aib,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

30 X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala, Aib y Ser,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr, Aib, D-Ala y Ala,

X40 está ausente o representa Lys,

R^1 representa NH_2 ,

R^2 representa OH o NH_2 .

35 o una sal o solvato del mismo, en el que el compuesto peptídico tiene una actividad relativa de al menos el 0,04 %, preferentemente al menos el 0,08 %, más preferentemente al menos el 0,2 % en comparación con la de GIP natural en el receptor de GIP.

40 Además, el compuesto peptídico, particularmente con una lisina en la posición 14 que está además sustituida con un resto lipófilo, presenta una actividad relativa de al menos el 0,07 %, preferentemente al menos el 0,1 %, más preferentemente al menos el 0,14 %, más preferentemente al menos el 0,35 % e incluso más preferentemente al menos el 0,4 % en comparación con la de GLP-1(7-36) en el receptor de GLP-1.

Además, el compuesto peptídico, particularmente con una lisina en la posición 14 que está además sustituida con un resto lipófilo, presenta una actividad relativa de al menos el 0,04 % (es decir, $CE_{50} < 1000$ pM), más preferentemente del 0,08 % (es decir, $CE_{50} < 500$ pM) e incluso más preferentemente del 0,2 % (es decir, $CE_{50} < 200$ pM) en comparación con la de GIP natural en el receptor de GIP ($CE_{50} = 0,4$ pM).

- 5 Opcionalmente, en algunas realizaciones, el compuesto peptídico, particularmente con una lisina en la posición 14 que está además sustituida con un resto lipófilo, presenta una actividad relativa de al menos el 0,1 %, preferentemente al menos el 0,2 %, más preferentemente al menos el 0,3 %, más preferentemente al menos el 0,4 % e incluso más preferentemente al menos el 0,5 % en comparación con la del glucagón natural en el receptor de glucagón.
- 10 El término “actividad” como se emplea en el presente documento se refiere preferiblemente a la capacidad de un compuesto para activar el receptor de GLP-1 humano, el receptor de GIP humano y opcionalmente el receptor de glucagón humano. Más preferiblemente, el término “actividad” como se emplea en el presente documento se refiere a la capacidad de un compuesto para estimular la formación de AMPc intracelular. El término “actividad relativa” como se emplea en el presente documento se entiende que se refiere a la capacidad de un compuesto para activar
- 15 un receptor en una cierta relación con respecto a otro agonista de receptor o con respecto a otro receptor. La activación de los receptores por los agonistas (por ejemplo, midiendo el nivel de AMPc) se determina como se describe en el presente documento, por ejemplo, como se describe en los ejemplos.

Según una realización, los compuestos de la invención tienen una CE_{50} para el receptor de hGLP-1 de 500 pM o menos, preferiblemente de 200 pM o menos; más preferiblemente de 150 pM o menos, más preferiblemente de 100 pM o menos, más preferiblemente de 90 pM o menos, más preferiblemente de 80 pM o menos, más preferiblemente de 70 pM o menos, más preferiblemente de 60 pM o menos, más preferiblemente de 50 pM o menos, más preferiblemente de 40 pM o menos, más preferiblemente de 30 pM o menos, y más preferiblemente de 20 pM o menos.

Según una realización, los compuestos de la invención tienen una CE_{50} para el receptor de hGIP de 500 pM o menos, preferiblemente de 200 pM o menos; más preferiblemente de 150 pM o menos, más preferiblemente de 100 pM o menos, más preferiblemente de 90 pM o menos, más preferiblemente de 80 pM o menos, más preferiblemente de 70 pM o menos, más preferiblemente de 60 pM o menos, más preferiblemente de 50 pM o menos, más preferiblemente de 40 pM o menos, más preferiblemente de 30 pM o menos, y más preferiblemente de 20 pM o menos.

Según otra realización, los compuestos de la invención tienen opcionalmente una CE_{50} para receptor de hGlucagón de 500 pM o menos, preferentemente de 200 pM o menos; más preferentemente de 150 pM o menos, más preferentemente de 100 pM o menos, más preferentemente de 90 pM o menos, más preferentemente de 80 pM o menos, más preferentemente de 70 pM o menos, más preferentemente de 60 pM o menos, más preferentemente de 50 pM o menos, más preferentemente de 40 pM o menos, más preferentemente de 30 pM o menos, y más preferentemente de 20 pM o menos.

Según otra realización, los compuestos de la invención tienen una CE_{50} para el receptor de hGLP-1 de 500 pM o menos, preferentemente de 200 pM o menos; más preferentemente de 150 pM o menos, más preferentemente de 100 pM o menos, más preferentemente de 90 pM o menos, más preferentemente de 80 pM o menos, más preferentemente de 70 pM o menos, más preferentemente de 60 pM o menos, más preferentemente de 50 pM o menos, más preferentemente de 40 pM o menos, más preferentemente de 30 pM o menos, y más preferentemente de 20 pM o menos, y/o una CE_{50} para el receptor de hGIP de 500 pM o menos, preferentemente de 200 pM o menos; más preferentemente de 150 pM o menos, más preferentemente de 100 pM o menos, más preferentemente de 90 pM o menos, más preferentemente de 80 pM o menos, más preferentemente de 70 pM o menos, más preferentemente de 60 pM o menos, más preferentemente de 50 pM o menos, más preferentemente de 40 pM o menos, más preferentemente de 30 pM o menos, y más preferentemente de 20 pM o menos, y/u opcionalmente una CE_{50} para el receptor de hGlucagón de 500 pM o menos, preferentemente de 200 pM o menos; más preferentemente de 150 pM o menos, más preferentemente de 100 pM o menos, más preferentemente de 90 pM o menos, más preferentemente de 80 pM o menos, más preferentemente de 70 pM o menos, más preferentemente de 60 pM o menos, más preferentemente de 50 pM o menos, más preferentemente de 40 pM o menos, más preferentemente de 30 pM o menos, y más preferentemente de 20 pM o menos.

En otra realización adicional, la CE_{50} para ambos receptores, es decir, para el receptor de hGLP-1 y para el receptor de hGIP, es 500 pM o menos, más preferentemente 200 pM o menos, más preferentemente 150 pM o menos, más preferentemente 100 pM o menos, más preferentemente 90 pM o menos, más preferentemente 80 pM o menos, más preferentemente 70 pM o menos, más preferentemente 60 pM o menos, más preferentemente 50 pM o menos, más preferentemente 40 pM o menos, más preferentemente 30 pM o menos, y más preferentemente 20 pM o menos.

En otra realización adicional, la CE_{50} para los tres receptores, es decir, para el receptor de hGLP-1, para el receptor de hGIP y para el receptor de hGlucagón, es 500 pM o menos, más preferentemente 200 pM o menos, más preferentemente 150 pM o menos, más preferentemente 100 pM o menos, más preferentemente 90 pM o menos, más preferentemente 80 pM o menos, más preferentemente 70 pM o menos, más preferentemente 60 pM o menos, más preferentemente 50 pM o menos, más preferentemente 40 pM o menos, más preferentemente 30 pM o menos, y más preferentemente 20 pM o menos.

más preferentemente 50 pM o menos, más preferentemente 40 pM o menos, más preferentemente 30 pM o menos, más preferentemente 20 pM o menos.

La CE₅₀ para el receptor de hGLP-1, receptor de hGIP y receptor de hGlucagón puede determinarse como se describe en Métodos en el presente documento y como se usa para generar los resultados descritos en el Ejemplo 5.

Los compuestos de la invención tienen la capacidad de reducir el tránsito intestinal, aumentar el contenido gástrico y/o reducir la ingesta de alimentos de un paciente. Estas actividades de los compuestos de la invención pueden evaluarse en modelos animales conocidos para el experto y también descritos en el presente documento en Métodos. Los resultados de tales experimentos se describen en el Ejemplo 10. Los compuestos preferidos de la invención pueden aumentar el contenido gástrico de ratones, preferiblemente de ratones NMRI hembra, si se administran como una dosis única, preferiblemente dosis subcutánea, de 0,02 mg/kg de peso corporal a al menos el 25 %, más preferiblemente a al menos el 30 %, más preferiblemente a al menos el 40 %, más preferiblemente a al menos el 50 %, más preferiblemente a al menos el 60 %, más preferiblemente a al menos el 70 %, más preferiblemente a al menos el 80 %.

Preferiblemente, este resultado se mide 1 h después de la administración del compuesto respectivo y 30 min después de la administración de un bolo, y/o reduce el tránsito intestinal de ratones, preferiblemente de ratones NMRI hembra, si se administra como una dosis única, preferiblemente dosis subcutánea, de 0,02 mg/kg de peso corporal a al menos el 45 %; más preferiblemente a al menos el 50 %, más preferiblemente a al menos el 55 %, más preferiblemente a al menos el 60 %, y más preferiblemente a al menos el 65 %; y/o reduce la ingesta de alimentos de ratones, preferiblemente de ratones NMRI hembra, durante un periodo de 22 h, si se administra como una dosis única, preferiblemente dosis subcutánea, de 0,01 mg/kg de peso corporal a al menos el 10 %, más preferiblemente al 15 % y más preferiblemente al 20 %.

Los compuestos de la invención tienen la capacidad de reducir el nivel de glucosa en sangre y/o reducir niveles de HbA1c de un paciente. Estas actividades de los compuestos de la invención pueden evaluarse en modelos animales conocidos para el experto y también se describen en el presente documento en Métodos. Los resultados de tales experimentos se describen en los Ejemplos 8 y 9.

Los compuestos preferidos de la invención pueden reducir el nivel de glucosa en sangre de ratones, preferiblemente en ratones db/db diabéticos hembra deficientes en el receptor de leptina, durante un periodo de 24 h, si se administran como una dosis única, preferiblemente dosis subcutánea, de 0,01 mg/kg de peso corporal a al menos 4 mmol/l; más preferiblemente a al menos 6 mmol/l, más preferiblemente a al menos 8 mmol/l. Si la dosis se aumenta a 0,1 mg/kg de peso corporal puede observarse una reducción más pronunciada de los niveles de glucosa en sangre en ratones durante un periodo de 24 h, si se administra como una dosis única, preferiblemente dosis subcutánea. Preferiblemente, los compuestos de la invención conducen a una reducción de al menos 7 mmol/l; más preferiblemente de al menos 9 mmol/l, más preferiblemente de al menos 11 mmol/l. Los compuestos de la invención reducen preferiblemente el aumento de niveles de HbA1c de ratones durante un periodo de 4 semanas, si se administran a una dosis diaria de 0,01 mg/kg a aproximadamente el valor de ignición.

Los compuestos de la invención también tienen la capacidad de reducir el peso corporal de un paciente. Estas actividades de los compuestos de la invención pueden evaluarse en modelos animales conocidos para el experto y también se describen en el presente documento en Métodos y en el Ejemplo 7.

Sorprendentemente, se encontró que los compuestos peptídicos de fórmula (I), particularmente aquellos con una lisina (o análogos similares) en la posición 14 que está además sustituida con un resto lipófilo, mostraron activación de receptores de GLP-1 y de GIP muy potente; adicionalmente en combinación con aminoácidos como Gln en la posición 3 también puede proporcionarse activación del receptor de glucagón muy potente.

Se describe en la bibliografía (Murage EN et al., Bioorg. Med. Chem. 16 (2008), 10106-10112), que un análogo de GLP-1 con una lisina acetilada en la pos. 14 mostró potencia significativamente reducida en comparación con GLP-1 natural.

Además, la oxidación (*in vitro* o *in vivo*) de metionina, presente en la estructura central de la exendina-4, ya no es posible para los compuestos peptídicos de fórmula (I).

Además, los compuestos de la invención tienen preferiblemente una alta solubilidad a valores de pH ácidos y/o fisiológicos, por ejemplo, a pH 4,5 y/o a pH 7,4 a 25 °C, en otra realización al menos 0,5 mg/ml y en una realización particular al menos 1,0 mg/ml.

Además, según una realización, los compuestos de la invención tienen preferiblemente una alta estabilidad cuando se guardan en disolución. Las condiciones de ensayo preferidas para determinar la estabilidad es almacenamiento durante 7 días a 25 °C en disolución a pH 4,5 o pH 7,4. La cantidad restante de péptido se determina por análisis cromatográficos como se describe en Métodos y Ejemplos. Preferiblemente, después de 7 días a 25 °C en disolución a pH 4,5 o pH 7,4, la cantidad de péptido restante es al menos el 80 %, más preferiblemente al menos el 85 %, incluso más preferiblemente al menos el 90 % e incluso más preferiblemente al menos el 95 %.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención comprenden un resto de péptido Z (fórmula II) que es una secuencia lineal de 39-40 ácidos aminocarboxílicos, particularmente ácidos α -aminocarboxílicos ligados por péptido, es decir, enlaces carboxamida.

En una realización, la posición X14 representa un resto de aminoácido con un grupo de la cadena lateral -NH₂ funcionalizado, tal como Lys, Orn, Dab o Dap funcionalizado, más preferentemente Lys funcionalizada y X40 está ausente o representa Lys.

Un resto de aminoácido con un grupo de la cadena lateral -NH₂, por ejemplo Lys, Orn, Dab o Dap, está funcionalizado por que al menos un átomo de H del grupo de cadena lateral -NH₂ está sustituido por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es un resto que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y/o P.

En ciertas realizaciones, R⁵ puede comprender un resto lipófilo, por ejemplo un grupo de hidrocarburo saturado acíclico lineal o ramificado, en las que R⁵ comprende particularmente un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado (C₄-C₃₀) acíclico lineal o ramificada, y/o un grupo cíclico saturado, insaturado o aromático, particularmente un grupo mono-, bi- o tricíclico que comprende 4 a 14 átomos de carbono y 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo ciclohexilo, fenilo, bifenilo, cromanilo, fenantrenilo o naftilo, en las que el grupo acíclico o cíclico puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, por halógeno, -OH v/o CO₂H.

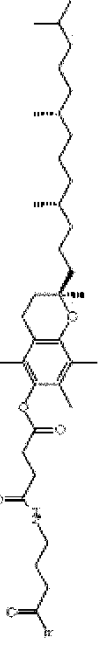
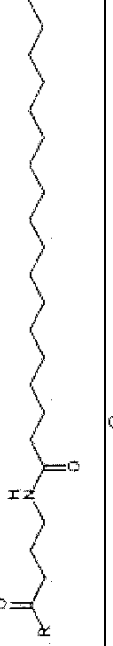
20 Grupos R⁵ más preferidos pueden comprender un resto lipófilo, por ejemplo un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado (C₁₂-C₂₂) acíclico lineal o ramificado. El resto lipófilo puede unirse al grupo de cadena lateral -NH₂ por un conector en todas las formas estereoisoméricas, por ejemplo un conector que comprende uno o más, por ejemplo 2, 3 o 4 grupos conectores de aminoácidos tales como ácido γ-aminobutírico (GABA), ácido ε-aminohexanoico (ε-Ahx), γ-Glu y/o β-Ala. En una realización, el resto lipófilo está unido al grupo de cadena lateral -NH₂ por un conector. En otra realización, el resto lipófilo está directamente unido al grupo de cadena lateral -NH₂. Ejemplos específicos de grupos conectores de aminoácidos son (β-Ala)₁₋₄, (γ-Glu)₁₋₄, (ε-Ahx)₁₋₄ o (GABA)₁₋₄. Grupos conectores de aminoácidos preferidos son β-Ala, γ-Glu, β-Ala-β-Ala y γ-Glu-γ-Glu.

25 Ejemplos preferidos específicos de grupos -C(O)-R⁵ se enumeran en la siguiente Tabla 3, que están seleccionados del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-, 4-hexadecanoilamino-butilil-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butilil-, 4-octadecanoilamino-butilil-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butilil-, 6-[[4,4-difenil-ciclohexiloxi]-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butilil-, (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butilil-, (S)-4-(11-benciloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butilil-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-(3-hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-hexadecanoilamino-propionil-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]phenanthren-17-il)-pentanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino)-butilil-, tetradecanoil-, 11-carboxi-undecanoil-, 11-benciloxicarbonil-undecanoil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililamino)-butilil-, 6-[hidroxi-(naftaleno-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 6-[hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 4-(Naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butilil-, 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-2-[(S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butililamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-2-[(S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butilil-, 2-(2-[2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-hepta-decanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetil-, 2-(2-[2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butililamino]-etoxi)-etoxi]-acetil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butililamino]-butililamino)-butililamino)-butililamino)-butililo, 2-(2-[2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-

5 carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil-, 2-(2-[2-
 [2-(2-[2-[(S)-4-carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetil-,
 (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino]-butiril-,
 (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-{2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilamino)-
 10 etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-
 carboxi-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-
 butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-
 etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-
 {2-[(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-
 butirilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-
 15 pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butiril- y (S)-4-
 carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-
 etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butiril-.

15 Son más preferidos los estereoisómeros, particularmente enantiómeros de estos grupos, ya sea enantiómeros S o R.
 El término "R" en la Tabla 3 pretende significar el sitio de unión de -C(O)-R⁵ al esqueleto peptídico, es decir,
 particularmente el grupo ε-amino de Lys.

Tabla 3

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-	γE-x53
	(S)-4-Carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-	γE-x70
	4-Hexadecanoilamino-butilil-	GABA-x53
	4-(3-[(R)-2,5,7,8-Tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino)-butilil-	GABA-x60
	4-Octadecanoilamino-butilil-	GABA-x70
	4-(Z)-Octadec-9-enoilamino)-butilil-	GABA-x74

estructura	IUPAC	nombre
	6-[(4,4-Difenil -ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-	Fosfo1
	Hexadecanoil-	x53
	(S)-4-Carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)-butiril-	x52
	(S)-4-Carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butirilo	yE-x59
	(S)-4-Carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butiril-	yE-x60
	(S)-4-Carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butiril-	yE-x61

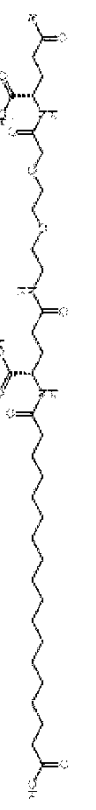
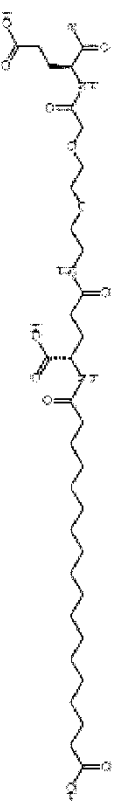
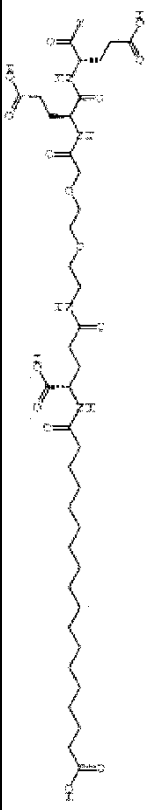
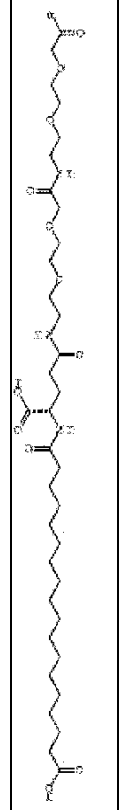
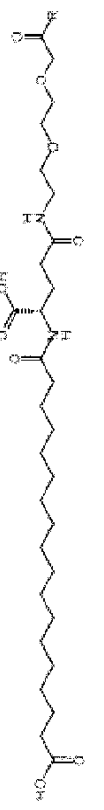
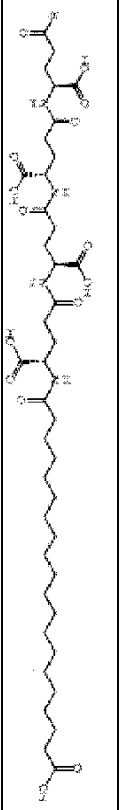
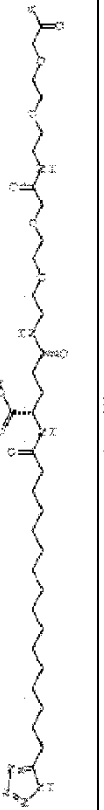
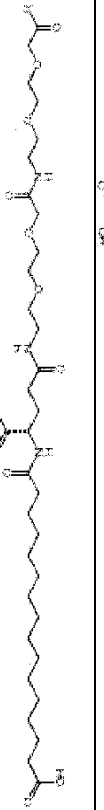
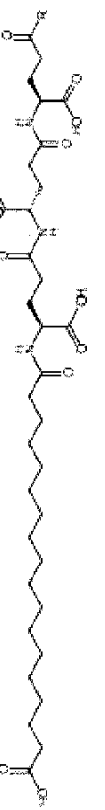
estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahydroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butirilo	γ E-x64
	(S)-4-Carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahydroxi-pentanoilamino)-butirilo	γ E-x65
	(S)-4-Carboxi-4-tetradecanoilamino-butilil-	γ E-x69
	(S)-4-(11-Benciloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butilirilo	γ E-x72
	(S)-4-Carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)undecanoilamino]-butiril-	γ E-x73
	(S)-4-Carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butiril-	γ E-x74
	(S)-4-Carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butiril-	γ E-x75

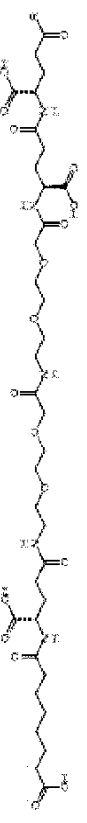
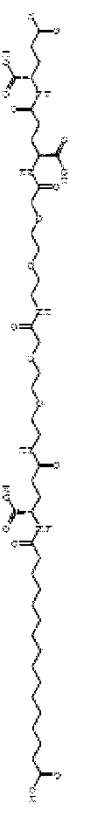
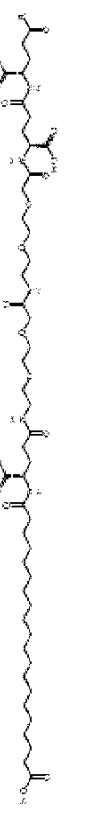
estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxy-4-henicosanoilamino-butiril-	γE-x76
	(S)-4-Carboxy-4-docosanoilamino-butiril-	γE-x77
	(S)-4-Carboxy-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butiril-	γE-x79
	(S)-4-Carboxy-4-(4-deciloxy-benzoilamino)-butiril-	γE-x80
	(S)-4-Carboxy-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butiril-	γE-x81
	(S)-4-Carboxy-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butiril-	γE-x82

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxy-4-icosanoilamino-butyryl-	γ E-x95
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-hexadecanoilamino-butyrylamino)-butyryl-	γ E- γ E-x53
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-octadecanoilamino-butyrylamino)-butyryl-	γ E- γ E-x70
	3-(3-Octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-	β -Ala- β -Ala-x70
	3-(3-Hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-	β -Ala- β -Ala-x53
	3-Hexadecanoilamino-propionil-	β -Ala-x53
	(S)-4-Carboxy-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butyryl-	γ E-x16
	(S)-4-Carboxy-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butyryl-	γ E-x19

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino)-butiril-	γE-x25
	Tetradecanoil-	x69
	11-Carboxi-undecanoil-	x71
	11-Benciloxycarbonil-undecanoilo	x72
	(S)-4-Carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililamino)-butiril-	γE-γE-x69
	6-[Hidroxi-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-	Fosfo2
	6-[Hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-	Fosfo3

[illegible]

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxi-4-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-butirilo	x105
	(S)-4-Carboxi-2-[(S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-butirilamino]-butirilo	x106
	(S)-4-Carboxi-2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-butirilo	x107
	2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-etoxi]-acetil- butirilamino)-etoxi]-acetilo	x108
	2-(2-[2-[(S)-4-Carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilo	x109
	(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino]-butirilamino]-butirilo	x110
	2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-etoxi]-acetilo	x111
	2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-Carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi]-etoxi]-acetilo	x112
	(S)-4-Carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino]-butirilo	x113

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxy-4-[10-(4-carboxy-fenoxi)-decanoilamino]-butirilamino]-etoxi]-acetilamino]-etoxi]-acetilamino]-butirilo	x114
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butirilamino)-butirilo	x115
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butirilamino)-butirilo	x116
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butirilamino)-butirilo	x117
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butirilamino)-butirilo	x118
	(S)-4-Carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino)-butirilamino)-butirilo	x119

En algunas realizaciones, la invención se refiere a compuestos peptídicos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en la que X14 representa un resto de aminoácido seleccionado de Lys, Orn, Dab y Dap, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, X40 representa un resto de aminoácido seleccionado de Lys, Orn, Dab y Dap, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ puede funcionalizarse por -C(O)-R⁵, y R⁵ es un resto lipófilo seleccionado de un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado (C₄-C₃₀) acíclico lineal o ramificada, y/o un grupo saturado, insaturado o aromático cíclico, en el que el resto lipófilo puede unirse al grupo de cadena lateral -NH₂ por un conector seleccionado de (β-Ala)₁₋₄, (γ-Glu)₁₋₄, (ε-Ahx)₁₋₄ o (GABA)₁₋₄ en todas las formas estereoisoméricas.

En ciertas realizaciones, X14 representa un resto de aminoácido con un grupo de la cadena lateral -NH₂ funcionalizado, tal como Lys, Orn, Dab o Dap funcionalizado, en el que al menos un átomo de H del grupo de cadena lateral -NH₂ está sustituido por -C(O)-R⁵, que está seleccionado del grupo que consiste en los sustituyentes según la Tabla 3 anterior.

En algunas realizaciones, X14 representa un resto de aminoácido seleccionado de Lys, Orn, Dab y Dap, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, y -C(O)-R⁵ está seleccionado del grupo que consiste en los sustituyentes según la Tabla 3 anterior.

En algunas realizaciones de la invención, la posición X14 y/o X40 en fórmula (II) representa Lisina (Lys). Lys en la posición 14 está funcionalizada con un grupo -C(O)R⁵ como se ha descrito anteriormente. En otras realizaciones, X40 está ausente y X14 es Lys funcionalizada con -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es como se ha definido anteriormente. En particular, X14 es Lys funcionalizada con C(O)-R⁵, que está seleccionada del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γE-x53), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γE-x70), 4-hexadecanoilamino-butililo (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butililo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (GABA-x74), 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo1), hexadecanoilo (x53), (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo (x52), (S)-4-carboxi-4-{3-[(2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino]-propionilamino}-butililo (γE-x59), (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (γE-x60), (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo (γE-x61), (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo (γE-x64), (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-butililo (γE-x65), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo (γE-x69), (S)-4-(11-benciloxicarbonilundecanoilamino)-4-carboxi-butililo (γE-x72), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo (γE-x73), (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (γE-x74), (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butililo (γE-x75), (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo (γE-x76), (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butililo (γE-x77), (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo (γE-x79), (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butililo (γE-x80), (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxibifenil-4-carbonil)-amino]-butililo (γE-x81), (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo (γE-x82), (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo (γE-x95), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo (γE-γE-x53), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo (γE-γE-x70) y 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo (β-Ala-β-Ala-x70).

En algunas realizaciones, X14 es Lys funcionalizada con C(O)-R⁵, que está seleccionado del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γE-x53) y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γE-x70).

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

R¹ es NH₂,

R² es NH₂ o

R¹ y R² son NH₂.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es como se ha descrito anteriormente,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Ile, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg, Aib, Leu, Lys y Tyr,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Gln, Val y Aib,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Aib, Phe, Arg, Leu, Lys e His,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu, Tyr y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala, Aib, Arg y Lys,

5 X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr, Aib, D-Ala y Ala,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

10 X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es como se ha descrito anteriormente,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

15 X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg, Aib, Leu y Tyr,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Aib,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala, Aib y Ser,

20 X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr, Aib, D-Ala y Ala,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa Ile,

25 X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es como se ha descrito anteriormente,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

30 X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Val,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

35 X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr y D-Ala,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ es como se ha descrito anteriormente,

5 X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Val,

10 X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Aib, Lys e His,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr y D-Ala,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

15 También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Glu,

X12 representa Ile,

20 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil- y 4-octadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser y Lys,

X17 representa Arg,

25 X18 representa Ala,

X19 representa Ala,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Aib,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

30 X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa Glu,

X12 representa Ile,

35 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil- y 4-octadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

40 X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser y Lys,

X17 representa Arg,

X18 representa Ala,

X19 representa Ala,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Aib,

5 X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

10 X3 representa Gln,

X12 representa Ile,

15 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butilil-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil- y 4-octadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser y Lys,

X17 representa Arg,

X18 representa Ala,

20 X19 representa Ala,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Aib,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

25 X40 está ausente.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

30 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-, 4-octadecanoilamino-butilil-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butilil-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

35 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-, 4-octadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butilil-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

40 X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Glu,

X12 representa Ile,

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser y Lys,

5 X17 representa Arg,

X18 representa Ala,

X19 representa Ala,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Aib,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

10 X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, His y Glu,

15 X12 representa Ile,

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,

X15 representa Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Lys,

20 X17 representa Glu,

X18 representa Ala,

X19 representa Val,

X20 representa Arg,

X21 representa Leu,

25 X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Aib y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa Glu,

30 X12 representa Ile,

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,

X15 representa Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Lys,

35 X17 representa Glu,

X18 representa Ala,

X19 representa Val,

X20 representa Arg,

X21 representa Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Aib y Ala,

X29 representa Gly,

X40 está ausente.

5 Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, His y Glu,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral $-NH_2$ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,

10 X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa Glu,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg y Gln,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,

X19 representa Ala,

15 X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa Glu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ser y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

20 También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, His y Glu,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

25 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral $-NH_2$ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, hexadecanoil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Leu, Aib, Tyr, Glu, Ala y Lys,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Aib, Leu y Tyr,

30 X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Aib,

X20 representa Aib,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu, Leu y Tyr,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Arg y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Ala, D-Ala y Thr,

35 X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

También se desvela un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, His y Glu,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys y Glu,

5 X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Ile, Glu y Gln,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg y Lys,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Gln,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Phe, Leu, Lys, His y Arg,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu, Asp y Leu,

10 X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Arg, Lys y Ala,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Aib y Thr,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X12 representa Ile.

15 Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X19 representa Ala.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X16 representa Glu,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn.

20 Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X28 representa Ala,

X29 representa Gly.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X28 representa Asn,

25 X29 representa Thr.

Una realización adicional se refiere a un grupo de compuestos, en el que

X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Glu,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

30 X14 representa Lys, en la que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, que está seleccionado de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril- (yE-x53) y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril- (yE-x70),

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa Glu,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg y Gln,

35 X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,

X19 representa Ala,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)-MeLys, (R)-MeLys, y (S)-MeOrn,

X21 representa Glu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala y Ser,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,

X40 está ausente.

5 Ejemplos específicos de compuestos peptídicos de fórmula (I) son los compuestos de SEQ ID NO: 8-16, además de sales y solvatos de los mismos.

Ejemplos específicos de compuestos peptídicos de fórmula (I) son los compuestos de SEQ ID NO: 8-13 y 15, además de sales y solvatos de los mismos.

10 En ciertas realizaciones, es decir, cuando el compuesto de fórmula (I) comprende restos de aminoácido genéticamente codificados, la invención proporciona además un ácido nucleico (que puede ser ADN o ARN) que codifica dicho compuesto, un vector de expresión que comprende un ácido nucleico tal y una célula huésped que contiene un ácido nucleico o vector de expresión tal.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención en mezcla con un vehículo. En realizaciones preferidas, la composición es una composición farmacéuticamente aceptable y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de la invención puede estar en forma de una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, por ejemplo, un hidrato. En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento médico, particularmente en medicina humana.

En ciertas realizaciones, el ácido nucleico o el vector de expresión pueden usarse como agentes terapéuticos, por ejemplo, en terapia génica.

20 Los compuestos de fórmula (I) son adecuados para aplicación terapéutica sin un agente terapéuticamente eficaz adicional. En otras realizaciones, sin embargo, los compuestos se usan junto con al menos un agente terapéuticamente activo adicional, como se describe en "Terapia de combinación".

25 Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos producidos por, asociados a y/o acompañados de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y/o lípidos, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad y síndrome metabólico. Además, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento o la prevención de enfermedades degenerativas, particularmente enfermedades neurodegenerativas.

30 Los compuestos descritos se usan, entre otros, en prevenir el aumento de peso o promover la pérdida de peso. Por "prevenir" se indica inhibir o reducir cuando se compara con la ausencia de tratamiento, y no significa necesariamente que implique el cese completo de un trastorno.

Los compuestos de la invención pueden producir una disminución en la ingesta de alimentos y/o aumentar el gasto de energía, produciendo el efecto observado sobre el peso corporal.

35 Independientemente de su efecto sobre el peso corporal, los compuestos de la invención pueden tener un efecto beneficioso sobre los niveles de colesterol en circulación, siendo capaces de mejorar los niveles de lípidos, particularmente LDL, además de niveles de HDL (por ejemplo, aumentando la relación HDL/LDL).

40 Así, los compuestos de la invención pueden usarse para la terapia directa o indirecta de cualquier afección causada o caracterizada por el exceso de peso corporal, tal como el tratamiento y/o prevención de obesidad, obesidad mórbida, inflamación ligada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar ligada a obesidad, apnea del sueño inducida por obesidad. También pueden usarse para el tratamiento y la prevención de síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, dislipidemia aterogénica, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria o accidente cerebrovascular. Sus efectos en estas afecciones pueden ser el resultado de o asociarse a su efecto sobre el peso corporal, o puede ser independiente del mismo.

45 Usos médicos preferidos incluyen retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2, tratar síndrome metabólico, tratar obesidad o prevenir sobrepeso, para disminuir la ingesta de alimentos, aumentar el gasto de energía, reducir el peso corporal, retrasar la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2; retrasar la progresión de diabetes de tipo 2 a diabetes que requiere insulina; regular el apetito; inducir saciedad; prevenir el volver a engordar después de una pérdida de peso satisfactoria; tratar una enfermedad o estado relacionado con sobrepeso u obesidad; tratar bulimia; tratar atracones; tratar aterosclerosis, hipertensión, diabetes de tipo 2, IGT, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, esteatosis hepática, tratamiento de envenenamiento por beta-bloqueantes, uso para la inhibición de la motilidad del tubo gastrointestinal, útil a propósito de investigaciones del tubo gastrointestinal usando técnicas tales como rayos X, barrido por TC y RMN.

Otros usos médicos preferidos incluyen el tratamiento o la prevención de trastornos degenerativos, particularmente trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de

Huntington, ataxia, por ejemplo, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy, distrofia miotónica, demencia por cuerpos de Lewy, atrofia multi-sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedades asociadas a priones, por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, esclerosis múltiple, telangiectasia, enfermedad de Batten, degeneración corticobasal, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, tabes dorsal, enfermedad de Tay-Sachs, encefalopatía tóxica, enfermedad de Refsum infantil, enfermedad de Refsum, neuroacantocitosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph, enfermedad de Sandhoff, síndrome de Shy-Drager, síndrome del erizo tambaleante, proteopatía, angiopatía β -amiloide cerebral, degeneración de células ganglionares retinianas en glaucoma, sinucleinopatías, tauopatías, degeneración lobular frontotemporal (FTLD), demencia, síndrome de cadasil, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Alexander, seipinopatías, neuropatía amiloidótica familiar, amiloidosis sistémica senil, serpinopatías, amiloidosis AL (de cadena ligera) (amiloidosis sistémica primaria), amiloidosis AH (de cadena pesada), amiloidosis AA (secundaria), amiloidosis medial aórtica, amiloidosis ApoA1, amiloidosis ApoAII, amiloidosis ApoAIV, amiloidosis familiar del tipo Finnish (FAF), amiloidosis por lisozima, amiloidosis por fibrinógeno, amiloidosis por diálisis, miositis/miopatía por cuerpos de inclusión, cataratas, retinitis pigmentosa con mutaciones de rodopsina, carcinoma tiroideo medular, amiloidosis atrial cardíaca, prolactinoma pituitario, distrofia corneal reticular hereditaria, amiloidosis cutánea por liquen, cuerpos de Mallory, amiloidosis por lactoferrina corneal, proteinosis alveolar pulmonar, tumor amiloide odontogénico (Pindborg), fibrosis quística, enfermedad de células falciformes o miopatía del enfermo crítico (MEC).

Otros usos médicos incluyen tratamiento de trastornos relacionados con los huesos, tales como osteoporosis u osteoartritis, etc., en los que podría ser beneficioso el aumento de la formación de hueso y la reducción de la resorción de hueso.

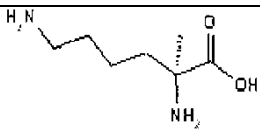
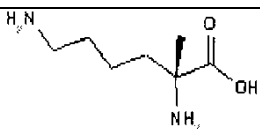
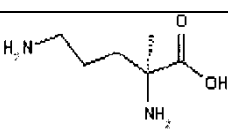
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

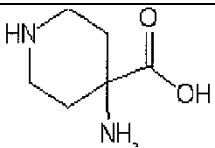
Definiciones

Las secuencias de aminoácidos de la presente invención contienen los códigos de una letra y de tres letras convencionales para aminoácidos que se producen naturalmente, además de códigos de tres letras generalmente aceptados para otros aminoácidos, tales como Aib (ácido α -aminoisobutírico), Orn (ornitina), Dab (ácido 2,4-diaminobutírico), Dap (ácido 2,3-diaminopropiónico), Nle (norleucina), GABA (ácido γ -aminobutírico) o Ahx (ácido ϵ -aminohexanoico).

Además, se usaron los siguientes códigos para los aminoácidos mostrados en la Tabla 4:

Tabla 4:

estructura	nombre	código
 (S)MeLys	(S)- α -metil-lisina	(S)MeLys
 (R)MeLys	(R)- α -metil-lisina	(R)MeLys
 (S)MeOrn	(S)- α -metil-ornitina	(S)MeOrn

estructura	nombre	código
 Pip	ácido 4-amino-piperidin-4-carboxílico	Pip

El término "exendina-4 nativa" se refiere a exendina-4 nativa que tiene la secuencia HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 1).

La invención proporciona compuestos peptídicos como se definió anteriormente.

- 5 Los compuestos peptídicos de la presente invención comprenden un esqueleto lineal de ácidos aminocarboxílicos ligados por péptido, es decir, enlaces carboxamida. Preferiblemente, los ácidos aminocarboxílicos son ácidos α -aminocarboxílicos y más preferiblemente ácidos L- α -aminocarboxílicos, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos peptídicos comprenden una secuencia esqueleto de 39-40 ácidos aminocarboxílicos.

- 10 Los compuestos peptídicos de la presente invención pueden tener cadenas laterales no modificadas, pero llevan al menos una modificación en una de las cadenas laterales.

- Para evitar dudas, en las definiciones proporcionadas en el presente documento generalmente se pretende que la secuencia del resto peptídico (II) se diferencie de la exendina-4 nativa al menos en una de aquellas posiciones que están establecidas que permiten variación. Los aminoácidos dentro del resto de péptido (II) pueden considerarse que están numerados consecutivamente de 0 a 40 en la dirección convencional del extremo N al extremo C. Por consiguiente, debe crearse referencia a una "posición" dentro del resto peptídico (II), ya que debe referirse a posiciones dentro de la exendina-4 nativa y otras moléculas, por ejemplo, en exendina-4, His está en la posición 1, Gly en la posición 2, ..., Met en la posición 14, ... y Ser en la posición 39.

- 20 Los restos de aminoácidos en la posición 14 que tienen una cadena lateral con un grupo -NH₂, por ejemplo Lys, Orn, Dab o Dap, están conjugados con un grupo funcional, por ejemplo grupos acilo. Así, uno o más aminoácidos seleccionados de los péptidos en la presente invención pueden llevar una unión covalente en sus cadenas laterales. En algunos casos, aquellas uniones pueden ser lipófilas. Estas uniones de cadena lateral lipófilas tienen el potencial de reducir la eliminación *in vivo* de los péptidos aumentando así sus semividas *in vivo*.

- 25 La unión lipófila puede consistir en un resto lipófilo que puede ser un resto acíclico ramificado o sin ramificar, alifático o insaturado, y/o un resto cíclico seleccionado de uno o varios homociclos o heterociclos alifáticos o insaturados, homociclos o heterociclos aromáticos condensados o no condensados, enlaces éter, enlaces insaturados y sustituyentes, por ejemplo grupos hidroxilo y/o carboxilo. El resto lipófilo puede unirse al péptido ya sea por alquilación, aminación reductora o por un enlace amida, un enlace carbamato o uno sulfonamida en caso de aminoácidos que llevan un grupo amino en su cadena lateral.

- 30 Ejemplos no limitantes de restos lipófilos que pueden unirse a las cadenas laterales de aminoácidos incluyen ácidos grasos, por ejemplo ácidos grasos C₈₋₃₀ tales como ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico y ácido oleico, y/o grupos cíclicos como se ha descrito anteriormente o derivados de los mismos.

- 35 Podría haber uno o varios conectores entre el aminoácido del péptido y la unión lipófila. Ejemplos no limitantes de aquellos conectores son β -alanina, ácido γ -glutámico, ácido α -glutámico, ácido γ -aminobutírico y/o ácido ϵ -aminohexanoico o dipéptidos, tales como β -Ala- β -Ala (también abreviados β A- β A en el presente documento) y/o γ -Glu- γ -Glu (también abreviados γ E- γ E en el presente documento) en todas sus formas de estereoisómero (enantiómeros S y R).

Así, un ejemplo no limitante de una unión de cadena lateral es ácido palmítico que se une covalentemente al grupo α -amino del ácido glutámico formando un enlace amida. El grupo γ -carboxi de este ácido glutámico sustituido puede formar un enlace amida con el grupo amino de cadena lateral de una lisina dentro del péptido.

- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, o una sal o solvato del mismo, en mezcla con un vehículo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para su uso como medicamento, particularmente para el tratamiento de una afección como se describe más adelante.

- 45 La invención también proporciona una composición en la que la composición es una composición farmacéuticamente aceptable, y el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Síntesis de péptidos

El experto conoce una variedad de diferentes métodos para preparar péptidos que se describen en la presente invención. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, enfoques sintéticos y expresión génica recombinante. Así, una forma de preparación de estos péptidos es la síntesis en disolución o sobre un soporte sólido y posterior aislamiento y purificación. Una forma diferente de preparación de los péptidos es expresión génica en una célula huésped en la que se ha introducido una secuencia de ADN que codifica el péptido. Alternativamente, la expresión génica puede lograrse sin utilizar un sistema de células. Los métodos descritos anteriormente también pueden combinarse de cualquier forma.

Una forma preferida para preparar los péptidos de la presente invención es la síntesis en fase sólida sobre una resina adecuada. La síntesis en fase sólida de péptidos es una metodología bien establecida (véase, por ejemplo: Stewart y Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill, 1984; E. Atherton y R. C. Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach*, Oxford-IRL Press, Nueva York, 1989). La síntesis en fase sólida se inicia uniendo un aminoácido protegido del extremo N con su extremo carboxi a un soporte sólido inerte que lleva un conector escindible. Este soporte sólido puede ser cualquier polímero que permita acoplar el aminoácido inicial, por ejemplo, una resina de tritilo, una resina de clorotritilo, una resina de Wang o una resina de Rink en la que el enlace del grupo carboxi (o carboxamida para la resina de Rink) a la resina es sensible a ácido (si se usa estrategia de Fmoc). El soporte de polímero debe ser estable en las condiciones usadas para desproteger el grupo α -amino durante la síntesis de péptidos.

Después de acoplar el primer aminoácido al soporte sólido, el grupo protector α -amino de este aminoácido se elimina. Los restantes aminoácidos protegidos se acoplan luego los unos después de los otros en el orden representado por la secuencia de péptidos usando reactivos de acoplamiento de amida apropiados, por ejemplo, BOP, HBTU, HATU o DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida) / HOBt (1-hidroxibenzotriazol), en el que BOP, HBTU y HATU se usan con bases de amina terciaria. Alternativamente, el extremo N liberado puede funcionalizarse con grupos distintos de aminoácidos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, etc.

Normalmente, los grupos reactivos de la cadena lateral de los aminoácidos se protegen con grupos de bloqueo adecuados. Estos grupos protectores se eliminan después de haberse ensamblado los péptidos deseados. Se eliminan concomitantemente con la escisión del producto deseado de la resina bajo las mismas condiciones. Grupos protectores y los procedimientos para introducir los grupos protectores pueden encontrarse en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Wiley & Sons (Nueva York: 1999).

En algunos casos puede desearse tener grupos protectores de cadenas laterales que pueden selectivamente eliminarse mientras que otros grupos protectores de cadenas laterales siguen intactos. En este caso, la funcionalidad liberada puede ser selectivamente funcionalizada. Por ejemplo, una lisina puede protegerse con un grupo protector ivDde ([1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutilo] (S.R. Chhabra et al., *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603) que es lábil a una base muy nucleófila, por ejemplo 4 % de hidracina en DMF (dimetilformamida). Así, si el grupo amino del extremo N y todas las funcionalidades de cadena lateral se protegen con grupos protectores lábiles a los ácidos, el grupo ivDde puede ser selectivamente eliminado usando 4 % de hidracina en DMF y el grupo amino libre correspondiente pueden entonces ser adicionalmente modificado, por ejemplo por acilación. La lisina puede acoplarse alternativamente a un aminoácido protegido y el grupo amino de este aminoácido puede entonces desprotegerse resultando otro grupo amino libre que puede ser acilado o unirse a aminoácidos adicionales.

Finalmente, el péptido se escinde de la resina. Esto puede lograrse usando mezcla de King (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266). El material de partida puede luego purificarse por cromatografía, por ejemplo, RP-HPLC preparativa, si fuera necesario.

Potencia

Como se emplea en el presente documento, el término "potencia" o "potencia *in vitro*" es una medida de la capacidad de un compuesto para activar los receptores para GLP-1, GIP o glucagón en un ensayo basado en células. Numéricamente se expresa como "valor de CE50", que es la concentración eficaz de un compuesto que induce un aumento al 50 % de respuesta (por ejemplo, formación de AMPc intracelular) en un experimento de dosis-respuesta.

Usos terapéuticos

Los compuestos de la invención son agonistas para los receptores para GLP-1 y para el receptor de GIP, además de opcionalmente el receptor de glucagón (por ejemplo "agonistas duales o trigonales"). Tales péptidos que son co-agonistas de GIP/GLP-1, o tri-agonistas de GIP/GLP-1/glucagón, pueden proporcionar beneficio terapéutico para tratar una necesidad clínica para elegir como diana el síndrome metabólico permitiendo el tratamiento simultáneo de diabetes y obesidad.

El síndrome metabólico es una combinación de trastornos médicos que, cuando se producen juntos, aumentan el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, además de enfermedad vascular aterosclerótica, por ejemplo, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. La definición de parámetros médicos para el síndrome metabólico incluye

diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, elevada glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, secreción de albúmina urinaria, obesidad central, hipertensión, triglicéridos elevados, colesterol LDL elevado y colesterol HDL reducido.

5 La obesidad es una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta tal punto que puede tener un efecto adverso sobre la salud y la esperanza de vida y debido a su prevalencia creciente en adultos y niños se ha convertido en una de las principales causas evitables de muerte en el mundo moderno. Aumenta la probabilidad de diversas otras enfermedades, que incluyen enfermedad cardíaca, diabetes de tipo 2, apnea del sueño obstructiva, ciertos tipos de cáncer, además de osteoartritis, y se produce lo más comúnmente por una combinación de ingesta excesiva de alimentos, gasto de energía reducido, además de susceptibilidad genética.

10 La diabetes mellitus, frecuentemente simplemente llamada diabetes, es un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona tiene altos niveles de azúcar en sangre, tanto debido a que el cuerpo no produce suficiente insulina, como debido a que las células no responden a la insulina que se produce. Los tipos más comunes de diabetes son: (1) diabetes de tipo 1, en la que el cuerpo no logra producir insulina; (2) diabetes de tipo 2, en la que el cuerpo no logra usar la insulina apropiadamente, combinado con un aumento en la deficiencia de insulina con el tiempo, y (3) diabetes gestacional, en la que las mujeres desarrollan diabetes debido a su embarazo. Todas las formas de diabetes aumentan el riesgo de complicaciones a largo plazo, que normalmente se desarrollan después de muchos años. La mayoría de estas complicaciones a largo plazo se basan en daño a los vasos sanguíneos y pueden dividirse en las dos categorías enfermedad "macrovascular", que se produce a partir de aterosclerosis de vasos sanguíneos más grandes, y enfermedad "microvascular", que se produce a partir de daño de vasos sanguíneos pequeños. Ejemplos de afecciones de enfermedad macrovascular son enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Ejemplos de enfermedades microvasculares son retinopatía diabética, nefropatía diabética, además de neuropatía diabética.

25 Los receptores para GLP-1 y GIP, además de glucagón, son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G heterotrimérica que atraviesan 7 transmembrana. Están estructuralmente relacionados entre sí y comparten no solo un nivel significativo de identidad de secuencias, sino que también tienen mecanismos similares de reconocimiento de ligandos y rutas de señalización intracelular.

30 Similarmente, los péptidos GLP-1, GIP y glucagón comparten regiones de alta identidad/similitud de secuencias. GLP-1 y glucagón se producen a partir de un precursor común, el preproglucagón, que se procesa diferencialmente de un modo específico de tejido para dar, por ejemplo, GLP-1 en células endocrinas intestinales y glucagón en células alfa de islotes pancreáticos. GIP se deriva de un precursor de la prohormona proGIP mayor y se sintetiza y se libera de células K localizadas en el intestino delgado.

35 Las hormonas peptídicas incretinas GLP-1 y GIP son secretadas por células endocrinas intestinales en respuesta a alimento y representan hasta el 70 % de la secreción de insulina estimulada por comida. La evidencia sugiere que la secreción de GLP-1 se reduce en sujetos con intolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2, mientras que la sensibilidad a GLP-1 se preserva todavía en estos pacientes. Así, la elección como diana del receptor de GLP-1 con agonistas adecuados ofrece un enfoque atractivo para el tratamiento de trastornos metabólicos, que incluyen diabetes. El receptor para GLP-1 está ampliamente distribuido, encontrándose principalmente en islotes pancreáticos, cerebro, corazón, riñón y el tubo gastrointestinal. En el páncreas, la GLP-1 actúa de una manera estrictamente dependiente de la glucosa, aumentando la secreción de insulina de las células beta. Esta dependencia de la glucosa muestra que es poco probable que la activación de receptores de GLP-1 produzca hipoglucemia. También el receptor para GIP se expresa ampliamente en tejidos periféricos que incluyen islotes pancreáticos, tejido adiposo, estómago, intestino delgado, corazón, hueso, pulmón, riñón, testículos, corteza suprarrenal, pituitaria, células endoteliales, tráquea, bazo, timo, tiroides y cerebro. De acuerdo con su función biológica como hormona incretina, las células β pancreáticas expresan los mayores niveles del receptor para GIP en seres humanos. Hay alguna evidencia clínica de que la señalización mediada por el receptor de GIP podría alterarse en pacientes con T2DM, pero se muestra que la acción de GIP es reversible y podría restaurarse con mejora del estado diabético. De importancia, la estimulación de la secreción de insulina por ambas hormonas incretinas, GIP y GLP-1, es estrictamente dependiente de la glucosa, asegurando un mecanismo protegido asociado a un bajo riesgo de hipoglucemia.

50 Al nivel de células beta, se ha mostrado que GLP-1 y GIP promueven la sensibilidad a la glucosa, neogénesis, proliferación, transcripción de proinsulina e hipertrofia, además de antiapoptosis. Podría anticiparse que un péptido con actividad agonista dual para el receptor de GLP-1 y de GIP tiene beneficio antidiabético aditivo o sinérgico. Otros efectos relevantes de GLP-1 más allá del páncreas incluyen retardo del vaciamiento gástrico, elevada saciedad, disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, además de efectos neuroprotectores y cardioprotectores. En pacientes con diabetes de tipo 2, tales efectos extrapancreáticos podrían ser particularmente importantes, considerando las altas tasas de comorbilidades como obesidad y enfermedad cardiovascular. Otras acciones de GIP en tejidos periféricos más allá del páncreas comprenden aumento de la formación de hueso y disminución de la resorción de hueso, además de efectos neuroprotectores que podrían ser beneficiosos para el tratamiento de osteoporosis y defectos cognitivos como enfermedad de Alzheimer.

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos que es producida por las células alfa pancreáticas y liberada en la circulación sanguínea cuando la glucosa en circulación es baja. Una función fisiológica importante del glucagón es estimular la salida de glucosa en el hígado, que es un proceso que proporciona el principal mecanismo contrarregulador para la insulina en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa *in vivo*.

- 5 Los receptores de glucagón también se expresan, sin embargo, en tejidos extrahepáticos tales como el riñón, corazón, adipocitos, linfoblastos, cerebro, retina, glándula suprarrenal y tubo gastrointestinal, sugiriendo una función fisiológica más ancha más allá de la homeostasis de la glucosa. Por consiguiente, estudios recientes han informado que el glucagón tiene efectos terapéuticamente positivos sobre la gestión de la energía, que incluye la estimulación del gasto de energía y la termogénesis, acompañado de la reducción del consumo de alimentos y la pérdida de peso corporal. En conjunto, la estimulación de los receptores de glucagón podría ser útil en el tratamiento de obesidad y síndrome metabólico.

- 10 La oxintomodulina es una hormona peptídica que consiste en glucagón con una extensión del extremo C que engloba ocho aminoácidos. Al igual que la GLP-1 y el glucagón, se preforma en preproglucagón y se escinde y secreta en un modo específico para tejido por células endocrinas del intestino delgado. La oxintomodulina es conocida por estimular tanto los receptores para GLP-1 como para glucagón y es, por tanto, el prototipo de un agonista dual.

- 15 Como GLP-1 y GIP son conocidos por sus efectos antidiabéticos, GLP-1 y glucagón son ambos conocidos por sus efectos supresores del consumo de alimentos y el glucagón también es un mediador del gasto de energía adicional, es concebible que una combinación de las actividades de las dos hormonas en una molécula pueda dar una poderosa medicación para el tratamiento de síndrome metabólico y en particular sus componentes diabetes y obesidad.

- 20 Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, pre-diabetes, elevada glucosa en ayunas, diabetes de tipo 2, hipertensión, dislipidemia, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias periféricas, accidente cerebrovascular o cualquier combinación de estos componentes de enfermedad individuales.

Además, pueden usarse para controlar el apetito, ingesta de alimentos y calorías, aumento del gasto de energía, prevención del aumento de peso, promoción de la pérdida de peso, reducción del exceso de peso corporal y en conjunto el tratamiento de obesidad, que incluye obesidad mórbida.

- 25 Otros estados de enfermedad y condiciones de salud que podrían tratarse con los compuestos de la invención son inflamación ligada a obesidad, enfermedad de la vesícula biliar ligada a obesidad y apnea del sueño inducida por la obesidad.

Aunque todas estas afecciones podrían asociarse directamente o indirectamente con obesidad, los efectos de los compuestos de la invención pueden ser medidos por completo o en parte mediante un efecto sobre el peso corporal, o independiente del mismo.

- 30 Además, enfermedades que van a tratarse son osteoporosis y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, u otras enfermedades degenerativas como se ha descrito anteriormente.

- 35 En comparación con GLP-1, glucagón y oxintomodulina, la exendina-4 tiene propiedades fisicoquímicas beneficiosas, tales como solubilidad y estabilidad en disolución y bajo condiciones fisiológicas (incluyendo estabilidad enzimática hacia la degradación por enzimas, tales como DPP-4 o NEP), que produce una mayor duración de la acción *in vivo*. Por tanto, la exendina-4 podría servir de buen andamiaje de partida para obtener análogos de exendina-4 con farmacologías duales o incluso triples, por ejemplo, agonismo de GLP-1/glucagón y opcionalmente además de glucagón.

- 40 Sin embargo, también se ha mostrado que la exendina-4 es químicamente lábil debido a la oxidación de la metionina en la posición 14, además de la desamidación e isomerización de asparagina en la posición 28. Por tanto, la estabilidad podría mejorarse adicionalmente por sustitución de la metionina en la posición 14 y evitando secuencias que se sabe que son propensas a la degradación mediante la formación de aspartimida, especialmente Asp-Gly o Asn-Gly en las posiciones 28 y 29.

Composiciones farmacéuticas

- 45 El término "composición farmacéutica" indica una mezcla que contiene componentes que son compatibles cuando se mezclan y que puede administrarse. Una composición farmacéutica puede incluir uno o más fármacos medicinales. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede incluir vehículos, tampones, acidificantes, alcalinizantes, disolventes, adyuvantes, ajustador de la tonicidad, emolientes, expansores, conservantes, estabilizadores físicos y químicos, por ejemplo, tensioactivos, antioxidantes y otros componentes, tanto si éstos se consideran como si no principios activos o inactivos. La orientación para el experto en la preparación de composiciones farmacéuticas puede encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) ed. A. R. Gennaro

A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins y en R. C. Rowe et al. (Ed), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, actualización de mayo de 2013.

Los derivados del péptido exendina-4 de la presente invención, o sales del mismo, se administran conjuntamente con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable como parte de una composición farmacéutica. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un vehículo que es fisiológicamente aceptable (por ejemplo, pH fisiológicamente aceptable), mientras que retenga las propiedades terapéuticas de la sustancia con la que se administra. Vehículos farmacéuticos aceptables convencionales y sus formulaciones son conocidos para un experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins y en R. C. Rowe et al. (Ed), Handbook of Pharmaceutical Excipients, PhP, actualización de mayo de 2013. Un vehículo farmacéuticamente aceptable a modo de ejemplo es solución salina fisiológica.

En una realización, los vehículos están seleccionados del grupo de tampones (por ejemplo, citrato/ácido cítrico), acidificantes (por ejemplo, ácido clorhídrico), alcalinizantes (por ejemplo, hidróxido sódico), conservantes (por ejemplo, fenol), co-disolventes (por ejemplo, polietilenglicol 400), ajustadores de la tonicidad (por ejemplo, manitol), estabilizadores (por ejemplo, tensioactivo, antioxidantes, aminoácidos).

Las concentraciones usadas están en un intervalo que es fisiológicamente aceptable.

Vehículos o diluyentes farmacéuticos aceptables incluyen aquellos usados en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y transdérmica). Los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente parenteralmente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa sales de los compuestos de la invención que son seguras y eficaces para su uso en mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a, sales de adición de ácido y sales básicas. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de cloruro, sulfato, hidrogenosulfato, (hidrogeno)fosfato, acetato, citrato, tosilato o mesilato. Ejemplos de sales básicas incluyen sales con cationes inorgánicos, por ejemplo, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, y sales con cationes orgánicos tales como sales de amina. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20ª ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins o en Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, e.d. P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 2002, conjuntamente publicado por Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, y Wiley-VCH, Weinheim, Alemania.

El término "solvato" significa complejos de los compuestos de la invención o sales de los mismos con moléculas de disolvente, por ejemplo, moléculas de disolvente orgánico y/o agua.

En la composición farmacéutica, el derivado de exendina-4 puede estar en forma monómera u oligómera.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad no tóxica, pero suficiente del compuesto, para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de varios factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso previsto, el modo de administración y el estado clínico del paciente. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto habitual en la materia usando experimentación rutinaria. Por ejemplo, la "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de fórmula (I) es aproximadamente 0,01 a 50 mg/dosis, preferiblemente 0,1 a 10 mg/dosis.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellas adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), oral, rectal, tópica y peroral (por ejemplo, sublingual), aunque el modo más adecuado de administración depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección que va a tratarse y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden estar en forma de unidades separadas, por ejemplo, cápsulas, comprimidos y polvos en viales o ampollas, conteniendo cada uno una cantidad definida del compuesto; como polvos o gránulos; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Puede proporcionarse en forma inyectable de dosis única o múltiple, por ejemplo, en forma de una pluma. Las composiciones pueden prepararse, como ya se ha mencionado, por cualquier método farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que el principio activo y el vehículo (que pueden consistir en uno o más componentes adicionales) se ponen en contacto.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede proporcionarse junto con un dispositivo para la aplicación, por ejemplo, junto con una jeringuilla, una pluma de inyección o un autoinyector. Tales dispositivos pueden proporcionarse separados de una composición farmacéutica o precargados con la composición farmacéutica.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención, agonistas duales para los receptores de GLP-1 y de GIP, agonistas trigonales para los receptores de GLP-1, GIP y glucagón, pueden combinarse ampliamente con otros compuestos farmacológicamente activos, tales como todos los fármacos mencionados en el Rote Liste 2012 y/o el Rote Liste 2013, por ejemplo, con todos los antidiabéticos mencionados en el Rote Liste 2012, capítulo 12, y/o el Rote Liste 2013, capítulo 12, todos los agentes reductores de peso o los supresores del apetito mencionados en el Rote Liste 2012, capítulo 1, y/o el Rote Liste 2013, capítulo 1, todos los agentes hipolipemiantes mencionados en el Rote Liste 2012, capítulo 58, y/o el Rote Liste 2013, capítulo 58, todos los antihipertensores y nefroprotectores mencionados en el Rote Liste 2012, y/o el Rote Liste 2013, o todos los diuréticos mencionados en el Rote Liste 2012, capítulo 36, y/o el Rote Liste 2013, capítulo 36.

Las combinaciones de principios activos pueden usarse especialmente para una mejora sinérgica en la acción. Pueden aplicarse tanto por administración separada de los principios activos al paciente como en forma de productos de combinación en los que una pluralidad de principios activos está presente en una preparación farmacéutica. Cuando los principios activos se administran por administración separada de los principios activos, esto puede hacerse simultáneamente o sucesivamente.

La mayoría de los principios activos mencionados en lo sucesivo se desvelan en la USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2011.

Otras sustancias activas que son adecuadas para tales combinaciones incluyen en particular aquellas que, por ejemplo, potencian el efecto terapéutico de una o más sustancias activas con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosificación de una o más sustancias activas.

Agentes terapéuticos que son adecuados para combinaciones incluyen, por ejemplo, agentes antidiabéticos tales como:

Insulina y derivados de insulina, por ejemplo: Glargina / Lantus[®], 270 – 330 U/ml de insulina glargina (documento EP 2387989 A), 300 U/ml de insulina glargina (documento EP 2387989 A), glulisina / Apidra[®], getemir / Levemir[®], lispro / Humalog[®] / Liprolog[®], degludec / DegludecPlus, aspart, insulina basal y análogos (por ejemplo, LY-2605541, LY2963016, NN1436), insulina PEGilada lispro, Humulin[®], Linjeta, SuliXen[®], NN1045, insulina más Symmlin, PE0139, insulinas de acción rápida y de acción lenta (por ejemplo, Linjeta, PH20, NN1218, HinsBet), (APC-002)hidrogel, insulinas orales, inhalables, transdérmicas y sublinguales (por ejemplo, Exubera[®], Nasulin[®], Afrezza, Tregopil, TPM 02, Capsulin, Oral-lyn[®], insulina oral Cobalamin[®], ORMD-0801, NN1953, NN1954, NN1956, VIATab, insulina oral Oshadi). Adicionalmente también se incluyen aquellos derivados de insulina que están unidos a albúmina u otra proteína por un conector bifuncional.

GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas de receptor de GLP-1, por ejemplo: lixisenatida / AVE0010 / ZP10 / Lyxumia, exenatida / exendina-4 / Byetta / Bydureon / ITCA 650 / AC-2993, liraglutida / Victoza, semaglutida, taspoglutida, Syncria / albiglutida, dulaglutida, rExendina-4, CJC-1134-PC, PB-1023, TTP-054, langlenatida / HM-11260C, CM-3, GLP-1 Eligen, ORMD-0901, NN-9924, NN-9926, NN-9927, nodexen, viador-GLP-1, CVX-096, ZYOG-1, ZYD-1, GSK-2374697, DA-3091, MAR-701, MAR709, ZP-2929, ZP-3022, TT-401, BHM-034, MOD-6030, CAM-2036, DA-15864, ARI-2651, ARI-2255, exenatida-XTEN y glucagón-Xten.

Inhibidores de DPP-4, por ejemplo: alogliptina / Nesina, Trajenta / linagliptina / BI-1356 / Ondero / Trajenta / Tradjenta / Trayenta / Tradzenta, saxagliptina / Onglyza, sitagliptina / Januvia / Xelevia / Tesave / Janumet / Velmetia, Galvus / vildagliptina, anagliptina, gemigliptina, teneligliptina, melogliptina, trelagliptina, DA-1229, omariagliptina / MK-3102, KM-223, evogliptina, ARI-2243, PBL-1427, pinoxacina.

Inhibidores de SGLT2, por ejemplo: Invokana / canagliflozina, Forxiga / dapagliflozina, remogliflozina, sergliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, luseogliflozina, LX-4211, ertugliflozina / PF-04971729, RO-4998452, EGT-0001442, KGA-3235 / DSP-3235, LIK066, SBM-TFC-039,

Biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina, fenformina), tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas duales de PPAR (por ejemplo, aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida/amarilo, glipizida), meglitinidas (por ejemplo, nateglinida, repaglinida, mitiglinida), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol, voglibosa), amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida, Symmlin).

Agonistas de GPR119 (por ejemplo, GSK-263A, PSN-821, MBX-2982, APD-597, ZYG-19, DS-8500), agonistas de GPR40 (por ejemplo, fasiglifam / TAK-875, TUG-424, P-1736, JTT-851, GW9508).

Otros componentes de combinación adecuados son: Cycloset, inhibidores de 11-beta-HSD (por ejemplo, LY2523199, BMS770767, RG-4929, BMS816336, AZD-8329, HSD-016, BI-135585), activadores de glucocinasa (por ejemplo, TTP-399, AMG-151, TAK-329, GKM-001), inhibidores de DGAT (por ejemplo, LCQ-908), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 (por ejemplo, trodusquemina), inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de fosfoenol piruvato carboxicinas,

inhibidores de glucógeno sintasa cinasa, inhibidores de piruvato deshidrocinasa, antagonistas alfa2, antagonistas de CCR-2, inhibidores de SGLT-1 (por ejemplo, LX-2761).

También son adecuados uno o más agentes hipolipemiantes como componentes de combinación, tales como por ejemplo: inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y los derivados del mismo (por ejemplo, niacina), agonistas de PPAR-(alfa, gamma o alfa/gamma) o moduladores (por ejemplo, aleglitazar), agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo, avasimibe), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba), sustancias de unión a ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina), inhibidores del transporte de ácidos biliares ileales, inhibidores de MTP o moduladores de PCSK9.

Compuestos que elevan HDL tales como: inhibidores de CETP (por ejemplo, torcetrapib, anacetrapid, dalcetrapid, evacetrapid, JTT-302, DRL-17822, TA-8995) o reguladores de ABC1.

Otros componentes de combinación adecuados son una o más sustancias activas para el tratamiento de obesidad, tales como, por ejemplo: sibutramina, tesofensina, orlistat, antagonistas del receptor de cannabinoide-1, antagonistas del receptor de MCH-1, agonistas del receptor de MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 (por ejemplo, velnepirita), beta-3-agonistas, leptina o miméticos de leptina, agonistas del receptor de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), o las combinaciones de bupropiona/naltrexona, bupropiona/zonisamida, bupropiona/fentermina o pramlintida/metreleptina.

Otros componentes de combinación adecuados son:

Otros péptidos gastrointestinales tales como péptido YY 3-36 (PYY3-36) o análogos del mismo, polipéptido pancreático (PP) o análogos de los mismos.

Agonistas o antagonistas de receptores de glucagón, agonistas o antagonistas de receptores de GIP, antagonistas o agonistas inversos de grelina, xenina y análogos de los mismos.

Además, son adecuadas combinaciones con fármacos para influir en la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis tales como, por ejemplo: antagonistas del receptor de angiotensina II (por ejemplo, telmisartán, candesartán, valsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, tasosartán, azilsartán), inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, hipertensores de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptables del mismo, combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como componente de combinación, para preparar un medicamento que es adecuado para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que pueden afectarse uniéndose a los receptores para GLP-1 y glucagón y modulando su actividad. Esto es preferiblemente una enfermedad en el contexto del síndrome metabólico, particularmente una de las enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente, lo más particularmente diabetes u obesidad o complicaciones de las mismas.

El uso de los compuestos según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con una o más sustancias activas puede tener lugar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

El uso del compuesto según la invención, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en combinación con otra sustancia activa, puede tener lugar simultáneamente o en momentos escalonados, pero particularmente dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; si se usan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo inferior a o igual a 12 horas, pero particularmente inferior a o igual a 6 horas.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto tal y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como componentes de combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos inertes y/o diluyentes.

El compuesto según la invención, o sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo, y la sustancia activa adicional que va a combinarse con el mismo pueden estar ambos presentes juntos en una formulación, por ejemplo, un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el llamado kit de partes.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

Figura 1. Efecto de la administración s.c. del compuesto SEQ ID NO: 11 a 3 µg/kg y 10 µg/kg sobre el peso corporal en ratones C57BL/6NCrl hembra con obesidad inducida por la dieta (DIO) tras el tratamiento crónico de 3 semanas una vez al día. Los datos son media ± EEM.

Figura 2. Efecto de la administración s.c. del compuesto SEQ ID NO: 11 a 3 µg/kg y 10 µg/kg sobre el peso corporal en ratones C57BL/6NCrl hembra con obesidad inducida por la dieta (DIO) tras el tratamiento crónico de 3 semanas una vez al día. Los cambios en el peso corporal se calcularon como el cambio relativo desde el nivel inicial. Los datos son media ± EEM.

5 **Figura 3.** Efecto de 4 semanas de tratamiento con SEQ ID NO: 11 a 3 y 10 µg/kg, s.c. sobre la glucosa en ayunas en ratones dbdb diabéticos, representado como el cambio desde el nivel inicial (0 mmol/l, día -7). Los datos son media ± EEM.

Figura 4. Efecto de 4 semanas de tratamiento con SEQ ID NO: 11 a 3 y 10 µg/kg, s.c. sobre HbA1c en ratones dbdb diabéticos, representado como el cambio desde el nivel inicial (0 %, día -7). Los datos son media ± EEM.

10 **Figura 5.** Efecto de 4 semanas de tratamiento con SEQ ID NO: 11 a 3 y 10 µg/kg, s.c. sobre la tolerancia a la glucosa oral en ratones dbdb diabéticos, representado como el cambio desde el nivel inicial (t = 0 min, 0 mmol/l, inmediatamente antes de la administración de glucosa). Los datos son media ± EEM.

15 **Figura 6.** Efecto de 4 semanas de tratamiento con SEQ ID NO: 11 a 3 y 10 µg/kg, s.c. sobre la tolerancia a la glucosa oral en ratones dbdb diabéticos, representado como el área bajo la curva de glucosa (ABC de glucosa). Los datos son media ± EEM.

Figura 7. Efecto del tratamiento con SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 15 a 3 µg/kg, s.c. sobre la reducción de glucosa en ratones dbdb diabéticos hembra en ayunas, representado como el cambio desde el nivel inicial. Los datos son media ± EEM.

20 **Figura 8.** Efecto de la administración s.c. del compuesto SEQ ID NO: 11 a 1, 10 y 100 µg/kg sobre el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal en ratones NMRI hembra. Los datos son media ± EEM.

a) → Vaciamiento gástrico

b) → Tránsito del intestino delgado con respecto a la longitud del intestino delgado

MÉTODOS

Las abreviaturas empleadas son las siguientes:

25	AA	aminoácido
	AMPc	adenosín monofosfato cíclico
	Boc	terc-butiloxycarbonilo
	BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
	BSA	albúmina de suero bovino
30	tBu	butilo terciario
	Dde	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-etilo
	ivDde	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)3-metil-butilo
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	N,N'-diisopropiletilamina
35	DMEM	medio Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	dimetilformamida
	EDT	etanoditiol
	FA	ácido fórmico
	FBS	suero bovino fetal
40	Fmoc	fluorenilmetiloxycarbonilo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
	HBSS	disolución salina equilibrada con Hanks

	HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
	HEPES	ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HOSu	N-hidroxisuccinimida
5	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HTRF	fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
	IBMX	3-isobutil-1-metilxantina
	CL/EM	cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
	Palm	palmitoílo
10	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PEG	polietilenglicol
	PC	farmacocinética
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa
	Stea	estearilo
15	TFA	ácido trifluoroacético
	Trt	tritilo
	UV	ultravioleta

Síntesis general de compuestos peptídicos

Materiales:

20 Se usaron diferentes resinas de amida Rink (resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo, Merck Biosciences; resina de 4-[(2,4-dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]fenoxiacetamidometilo, Agilent Technologies) para la síntesis de amidas de péptido con cargas en el intervalo de 0,3-0,4 mmol/g.

Se compraron aminoácidos naturales protegidos con Fmoc de Protein Technologies Inc., Senn Chemicals, Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech o Bachem. Los siguientes aminoácidos convencionales se usaron en todas las síntesis: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH.

Además, los siguientes aminoácidos especiales se compraron de los mismos proveedores que antes: Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Ser(tBu)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Boc-L-His(Boc)-OH (disponible como solvatos de tolueno) y Boc-L-His(Trt)-OH.

Las síntesis de péptidos en fase sólida se realizaron, por ejemplo, en un sintetizador de péptidos Prelude (Protein Technologies Inc) o sintetizador automático similar usando química de Fmoc convencional y activación con HBTU/DIPEA. DMF se usó como disolvente. Desprotección: 20 % de piperidina/DMF durante 2 x 2,5 min. Lavados: 7 x DMF. Acoplamiento 2:5:10 AA 200 mM / HBTU 500 mM / DIPEA 2 M en DMF 2 x durante 20 min. Lavados: 5 x DMF.

En casos en los que se modificó una cadena lateral de Lys, se usó Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH o Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH en la posición correspondiente. Después de completarse la síntesis, se eliminó el grupo ivDde según un procedimiento modificado de la bibliografía (S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603), usando 4 % de hidracina hidratada en DMF. El grupo Mmt se eliminó por tratamiento repetido con 1 % de TFA en diclorometano. Las siguientes acilaciones se llevaron a cabo tratando la resina con los ésteres de N-hidroxisuccinimida del ácido deseado o usando reactivos de acoplamiento como HBTU/DIPEA o HOBt/DIC.

Todos los péptidos que se habían sintetizado se escindieron de la resina con la mezcla de escisión de King que consiste en 82,5 % de TFA, 5 % de fenol, 5 % de agua, 5 % de tioanisol, 2,5 % de EDT. Los péptidos en bruto se precipitaron entonces en éter dietílico o diisopropílico, se centrifugaron y se liofilizaron. Los péptidos se analizaron

por HPLC analítica y se comprobaron por espectrometría de masas ESI. Los péptidos en bruto se purificaron por un procedimiento de purificación de HPLC preparativa convencional.

HPLC / UPLC analítica

5 **Método A:** Se realizó UPLC analítica / EM en un sistema de UPLC de Waters con una columna C18 de 1,7 µm de UPLC HSS de Waters (2,1 x 100 mm) a 40 °C con una elución en gradiente a un caudal de 0,5 ml/min y se monitorizó a 215 y 280 nm. Los gradientes se establecieron como 10 % de B a 90 % de B durante 15 min y luego 90 % de B durante 1 min o como 15 de % B a 50 % de B durante 12,5 min y luego 50 % de B a 90 % de B durante 3 min. Tampón A = 0,1 % de ácido fórmico en agua y B = 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo.

10 Se usó un instrumento de tiempo de vuelo LCT Premier de Waters como analizador de masa equipado con una electropulverización en el modo de ión positivo.

Método B: Detección a 210 - 225 nm, opcionalmente acoplada a un analizador de masa LCT Premier de Waters, modo de ión positivo de electropulverización.

columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1,7 µm (150 x 2,1 mm) a 50 °C

disolvente: H₂O + 0,5 % de TFA : ACN + 0,35 % de TFA (flujo 0,5 ml/min)

gradiente: 80:20 (0 min) a 80:20 (3 min) a 25:75 (23 min) a 2:98 (23,5 min) a 2:98 (30,5 min) a 80:20 (31 min) a 80:20 (37 min)

Método C: Detección a 215 nm

columna: Aeris Peptide, 3,6 µm, XB-C18 (250 x 4,6 mm) a 60 °C

disolvente: H₂O + 0,1 % de TFA : ACN + 0,1 % de TFA (flujo 1,5 ml/min)

gradiente: 90:10 (0 min) a 90:10 (3 min) a 10:90 (43 min) a 10:90 (48 min) a 90:10 (49 min) a 90:10 (50 min)

15

Método D: Detección a 214 nm

columna: Waters X-Bridge C18 3,5 µm 2,1 x 150 mm

disolvente: H₂O + 0,5 % de TFA : ACN (flujo 0,55 ml/min)

gradiente: 90:10 (0 min) a 40:60 (5 min) a 1:99 (15 min)

Método E: Detección a 210 - 225 nm, opcionalmente acoplada a un analizador de masa LCT Premier de Waters, modo de ión positivo de electropulverización

columna: Waters ACQUITY UPLC® BEH™ C18 1,7 µm (150 x 2,1 mm) a 50 °C

disolvente: H₂O + 1 % de FA : ACN +1 % de FA (flujo 0,9 ml/min)

gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (2 min) a 35:65 (3 min) a 65:35 (23,5 min) a 5:95 (24 min) a 95:5 (26 min) a 95:5 (30 min)

20

Procedimiento de purificación de HPLC preparativa general:

25 Los péptidos en bruto se purificaron tanto sobre un sistema purificador Äkta como sobre un sistema de HPLC semiprep Jasco. Se usaron columnas de RP-C18-HPLC preparativas de diferentes tamaños y con diferentes velocidades de flujo dependiendo de la cantidad de péptido en bruto que fuera a purificarse. Se emplearon acetonitrilo + 0,05 al 0,1 % de TFA (B) y agua + 0,05 a 0,1 % de TFA (A) como eluyentes. Alternativamente, se usó un sistema de tampón que consiste en acetonitrilo y agua con cantidades menores de ácido acético. Las fracciones que contenían producto se recogieron y se liofilizaron para obtener el producto purificado, normalmente como TFA o sal de acetato.

Prueba de solubilidad y estabilidad de derivados de exendina-4

Antes de la prueba de solubilidad y estabilidad de un lote de péptidos se determinó su contenido. Por tanto, se investigaron dos parámetros, su pureza (HPLC-UV) y la cantidad de carga de sal del lote (cromatografía iónica).

5 Para las pruebas de solubilidad, la concentración diana fue 1,0 mg/ml de compuesto puro. Por tanto, se prepararon disoluciones de muestras sólidas en diferentes sistemas de tampón con una concentración de 1,0 mg/ml de compuesto basado en el contenido previamente determinado. Se realizó HPLC-UV después de 2 h de agitación suave del sobrenadante, que se obtuvo por 20 min de centrifugación a 4000 rpm.

10 La solubilidad se determinó entonces comparando con las áreas pico de UV obtenidas con una disolución madre del péptido a una concentración de 2 mg/ml en agua pura o a cantidad variable de acetonitrilo (control óptico de que se disolvió todo el compuesto). Este análisis también sirvió de punto inicial (t0) para la prueba de estabilidad.

Para la prueba de estabilidad, una alícuota del sobrenadante obtenida para la solubilidad se almacenó durante 7 días a 25 °C. Después de ese transcurso de tiempo, la muestra se centrifugó durante 20 min a 4000 rpm y el sobrenadante se analizó con HPLC-UV.

15 Para la determinación de la cantidad del péptido restante se compararon las áreas pico del compuesto diana a t0 y t7, produciendo el “% de péptido restante”, siguiendo la ecuación

$$\% \text{ de péptido restante} = [(\text{péptido del área pico t7}) \times 100] / \text{péptido del área pico t0}.$$

20 La cantidad de productos de degradación solubles se calculó a partir de la comparación de la suma de las áreas pico de todas las impurezas observadas reducidas por la suma de las áreas pico observadas a t0 (es decir, para determinar la cantidad de especies relacionadas con péptidos recientemente formados). Este valor se facilitó en relación porcentual con respecto a la cantidad inicial de péptido en t0, siguiendo la ecuación:

$$\% \text{ de productos de degradación solubles} = \{[(\text{suma de áreas pico de impurezas t7}) - (\text{suma de áreas pico de impurezas t0})] \times 100\} / \text{péptido de áreas pico t0}$$

La posible diferencia de la suma del “% de péptido restante” y “% de productos de degradación solubles” hasta el 100 % refleja la cantidad de péptido que no permaneció soluble tras las condiciones de estrés siguiendo la ecuación

25 $\% \text{ de precipitado} = 100 - [(\% \text{ de péptido restante}) + (\% \text{ de productos de degradación solubles})]$

Este precipitado incluye productos de degradación no solubles, polímeros y/o fibrillas, que se han eliminado del análisis por centrifugación.

La estabilidad química se expresa como “% de péptido restante”.

Cromatografía aniónica

30 Instrumento: Dionex ICS-2000, pre/columna: Ion Pac AG-18 2 x 50 mm (Dionex)/AS18 2 x 250 mm (Dionex), eluyente: hidróxido sódico acuoso, flujo: 0,38 ml/min, gradiente: 0-6 min: KOH 22 mM, 6-12 min: KOH 22-28 mM, 12-15 min: KOH 28-50 mM, 15-20 min: KOH 22 mM, supresor: ASRS 300 2 mm, detección: conductividad.

Como método de HPLC/UPLC se ha usado el método D o E.

Ensayos celulares *in vitro* para la eficacia del receptor de GIP, receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón

35 El agonismo de compuestos para los receptores se determinó por ensayos funcionales midiendo la respuesta a AMPc de líneas celulares HEK-293 que expresan establemente el receptor de GIP, de GLP-1 o de glucagón humano.

40 El contenido de AMPc de células se determinó usando un kit de Cisbio Corp. (N.º de cat. 62AM4PEC) basado en HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo). Para la preparación, las células se fraccionaron en matraces de cultivo T175 y se cultivaron durante la noche a casi confluencia en medio (DMEM / 10 % de FBS). El medio se eliminó entonces y las células se lavaron con PBS que carecía de calcio y magnesio, seguido de tratamiento con proteinasa con Accutase (N.º de cat. de Sigma-Aldrich A6964). Las células desprendidas se lavaron y se resuspendieron en tampón de ensayo (1 x HBSS; HEPES 20 mM, 0,1 % de BSA, IBMX 2 mM) y se determinó la densidad celular. Entonces se diluyeron a 400000 células/ml y se dispensaron alícuotas de 25 µl a los pocillos de placas de 96 pocillos. Para la medición, 25 µl de compuesto de prueba en tampón de ensayo se añadieron a los pocillos, seguido de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de reactivos de HTRF diluidos en tampón de lisis (componentes del kit), las placas se incubaron durante 1 h, seguido de la medición de la relación de fluorescencia a 665 / 620 nm. La potencia *in vitro* de agonistas se cuantificó determinando las concentraciones que provocaron el 50 % de activación de la respuesta máxima (CE50).

50

Método bioanalítico de cribado para la cuantificación de derivados de exendina-4 en ratones y cerdos

Se dosificaron ratones con 1 mg/kg subcutáneamente (s.c.). Los ratones se sacrificaron y se recogieron muestras de sangre después de 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 8, 16 y 24 horas después de la administración. Las muestras de plasma se analizaron después de la precipitación de proteína por espectrometría de masas con cromatografía de líquidos (EM/CL). Los parámetros PK y la semivida se calcularon usando WinonLin Versión 5.2.1 (modelo no compartimental).

Se dosificaron minicerdos hembra Göttinger con 0,1 mg/kg por vía subcutánea (s.c.). Se recogieron muestras de sangre después de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 32, 48, 56 y 72 horas después de la administración. Se analizaron las muestras de plasma después de la precipitación de proteínas por cromatografía de líquidos - espectrometría de masas (CL/EM). Se calcularon los parámetros PK y la semivida usando WinonLin Versión 5.2.1 (modelo no compartimental).

Vaciamiento gástrico y tránsito intestinal en ratones

Se usaron ratones NMRI hembra de un peso corporal entre 20 y 30 g. Los ratones se adaptaron a las condiciones de alojamiento durante al menos una semana.

Los ratones ayunaron durante la noche, aunque tuvieron agua disponible todo el tiempo. En el día del estudio, los ratones se pesaron, se pusieron individualmente en jaulas y se les permitió el acceso a 500 mg de alimento durante 30 min, mientras que se retiró el agua. Al final del periodo de alimentación de 30 min se retiró el alimento restante y se pesó. Entonces, se administró el compuesto de prueba / compuesto de referencia o su vehículo en el grupo de control por vía subcutánea. 60 min después, para permitir que el compuesto alcanzara la exposición en plasma relevante, se instiló un bolo no calórico coloreado mediante sonda nasogástrica en el estómago. Después de otros 30 min, los animales se sacrificaron y se prepararon el estómago y el intestino delgado. El estómago lleno se pesó, se vació, se limpió cuidadosamente y se secó y se volvió a pesar. El contenido del estómago, calculado como el peso del estómago lleno restado del peso del estómago vaciado, indicó el grado de vaciamiento gástrico. El intestino delgado se enderezó sin fuerza y se midió en longitud. Entonces se midió la distancia desde el principio gástrico del intestino hasta la punta del bolo de contenido intestinal desplazado más lejos. El tránsito intestinal se facilitó como la relación en porcentaje de esta última distancia y la longitud total del intestino delgado.

Se realizaron análisis estadísticos con Everstat 6.0 por ANOVA unilateral seguido de Dunnett como prueba a posteriori. Se aplicó la prueba de Dunnett para comparar frente al control de vehículo. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.

Evaluación automatizada de la ingesta de alimentos en ratones

Se usaron ratones NMRI hembra de un peso corporal entre 20 y 30 g. Los ratones se adaptaron a las condiciones de alojamiento durante al menos una semana y durante al menos un día se alojaron individualmente en el equipo de evaluación, cuando los datos basales se registraron simultáneamente. En el día del estudio, el producto de prueba se administró subcutáneamente próximo a la fase de apagado de las luces (a las 12 h se apagan las luces) y la evaluación del consumo de alimento se inició directamente después. La evaluación incluyó monitorización continuada durante 22 horas, mientras que los datos se procesaron como media durante cada 30 min. Fue posible la repetición de este procedimiento durante varios días. La restricción de la evaluación a 22 horas fue por motivos prácticos para permitir el volver a pesar los animales, el volver a llenar de alimento y agua y la administración de fármaco entre procedimientos. Los resultados podrían evaluarse como datos acumulados durante 22 horas o diferenciarse en intervalos de 30 min. Pueden obtenerse datos comparables para tanto ratones hembra como macho.

Los análisis estadísticos se realizaron con Everstat 6.0 por ANOVA bilateral en medidas repetidas y análisis a posteriori de Dunnett. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.

Efectos agudos y subcrónicos de derivados de exendina-4 después del tratamiento subcutáneo sobre la glucosa en sangre y peso corporal en ratones C57BL/6NCrl hembra con obesidad inducida por la dieta (DIO)

18 meses con dieta cetógena (método 1)

Ratones C57BL/6NCrl hembra se alojaron en grupos en una instalación de barrera libre de patógenos específica en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad con acceso libre a agua y dieta cetógena. Después de 18 semanas con dieta cetógena, los ratones se estratificaron a grupos de tratamiento ($n = 8$), de manera que cada grupo tuviera peso corporal medio similar. Un grupo de la misma edad con acceso a voluntad a pienso convencional se incluyó como grupo de control convencional.

Antes del experimento, los ratones se inyectaron subcutáneamente (s.c.) con disolución de vehículo y se pesaron durante 3 días para aclimatarlos a los procedimientos.

- 5 1) Efecto agudo sobre la glucosa en sangre en ratones DIO alimentados: se tomaron muestras de sangre iniciales justo antes de la primera administración (s.c.) de vehículo (disolución de tampón fosfato) o los derivados de exendina-4 a dosis de 10, 30 y 100 µg/kg (disueltos en tampón fosfato), respectivamente. El volumen de administración fue 5 ml/kg. Los animales tuvieron acceso a agua y su dieta correspondiente durante el experimento, el consumo de alimento se determinó en todos los momentos de tiempo del muestreo de sangre. Los niveles de glucosa en sangre se midieron a $t = 0,5$ h, $t = 1$ h, $t = 2$ h, $t = 4$ h, $t = 6$ h, $t = 8$ h y $t = 24$ h (método: d-glucosa hexocinasa, hemolisado, AU640 Beckman Coulter). El muestreo de sangre se realizó por incisión en la cola sin anestesia.
- 10 2) Efecto subcrónico sobre el peso corporal: todos los animales se trataron una vez al día s.c. por la tarde, al final de la fase de luz (a las 12 h se enciende la luz) con tanto vehículo como derivados de exendina-4 a las dosis anteriormente mencionadas durante 4 semanas. El peso corporal se registró diariamente. En los días 6 y 28, la masa adiposa total se midió por resonancia magnética nuclear (RMN) usando un Bruker minispec (Ettlingen, Alemania).
- 14 semanas de alimentación previa con dieta cetógena (método 2)
- 15 Se alojaron ratones C57BL/6NCrl hembra en grupos en una instalación barrera sin patógenos específica en un ciclo de 12 h de luz / oscuridad con acceso libre a agua y dieta cetógena. Después de 14 semanas con dieta cetógena, los ratones se estratificaron a grupos de tratamiento ($n = 8$), de manera que cada grupo tuvo un peso corporal medio similar. Se incluyó un grupo de la misma edad con un acceso a *voluntad* a pienso estándar y agua como grupo de control estándar.
- 20 Antes del experimento, los ratones se inyectaron por vía subcutánea (s.c.) con disolución de vehículo y se pesaron durante 3 días para aclimatarlos a los procedimientos. Efecto subcrónico sobre el peso corporal: todos los animales se trataron una vez al día s.c. al final de la tarde, al final de la fase de luz (LD 12:12) con ya sea vehículo o derivados de exendina-4 a la dosis anteriormente mencionada durante 3 semanas. El peso corporal se registró diariamente.
- 25 Se realizaron análisis estadísticos con Everstat 6.0 por medidas repetidas de ANOVA bilateral y análisis a posteriori de Dunnett (perfil de glucosa) y ANOVA unilateral, seguido de prueba a posteriori de Dunnett (peso corporal, grasa corporal). Las diferencias frente a ratones de control DIO tratados con vehículo se consideraron estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.
- 30 **Efectos agudos y subcrónicos de derivados de exendina-4 después del tratamiento subcutáneo sobre la glucosa en sangre y HbA1c en ratones db/db diabéticos hembra deficientes en receptores de leptina (método 3)**
- Se obtuvieron ratones BKS.Cg-m $+/+$ Leprdb/J (db/db) y BKS.Cg-m $+/+$ Leprdb/+ (control delgado) hembra de Charles River Laboratories, Alemania, a una edad de 9 - 10 semanas. Los animales se alojaron en grupos en una instalación de barrera libre de patógenos específica en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad con acceso libre a agua y pienso convencional para roedores. Después de 1 semana de aclimatación, se extrajeron muestras de sangre de la cola sin anestesia y se determinaron la glucosa en sangre (método: d-glucosa hexocinasa, hemolisado, AU640 Beckman Coulter) y el nivel de HbA1c (método: hemolisado, Cobas6000 c501, Roche Diagnostics, Alemania).
- 35 HbA1c es una forma glucosilada de hemoglobina cuyo nivel refleja el nivel promedio de glucosa al que se ha expuesto el eritrocito durante su vida. En ratones, HbA1c es un biomarcador relevante para el nivel de glucosa promedio en sangre durante las 4 semanas precedentes (vida del eritrocito en ratón ~ 47 días).
- 40 Se estratificaron ratones db/db a grupos de tratamiento ($n = 8$), de manera que cada grupo tuviera niveles de glucosa en sangre y HbA1c de referencia similares.
- 45 1) Efecto agudo sobre la glucosa en sangre en ratones db/db alimentados: se tomaron muestras de sangre iniciales justo antes de la primera administración (s.c.) de vehículo (disolución de tampón fosfato) o los derivados de exendina-4 a dosis de 3, 10 y 100 µg/kg (disueltos en tampón fosfato), respectivamente. El volumen de administración fue 5 ml/kg. Los animales tuvieron acceso a agua y pienso durante el experimento, el consumo de alimentos se determinó en todos los momentos de tiempo del muestreo de sangre. Los niveles de glucosa en sangre se midieron a $t = 0,5$ h, $t = 1$ h, $t = 2$ h, $t = 4$ h, $t = 6$ h, $t = 8$ h y $t = 24$ h. El muestreo de sangre se realizó por incisión en la cola sin anestesia. Pueden obtenerse datos comparables para tanto ratones hembra como macho.
- 50 2) Efecto subcrónico sobre la glucosa en sangre y HbA1c: todos los animales se trataron una vez al día s.c. por la tarde, al final de la fase de luz (12 h las luces encendidas), con o bien vehículo o bien derivados de exendina-4 a las dosis anteriormente mencionadas durante 4 semanas. Al final del estudio, las muestras de sangre (cola, sin anestesia) se analizaron para glucosa y HbA1c. Pueden obtenerse datos comparables para tanto ratones hembra como macho.

Se realizaron análisis estadísticos con Everstat 6.0 por medidas repetidas de ANOVA bilateral y análisis a posteriori de Dunnett. Las diferencias frente a ratones de control db/db tratados con vehículo se consideraron estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.

Efectos de 4 semanas de tratamiento sobre la glucosa, HbA1c y tolerancia a la glucosa oral en ratones db/db diabéticos hembra (método 4)

Se usaron ratones db/db diabéticos hembra de 8 semanas de edad de valor de glucosa no en ayunas medio de 14,5 mmol/l y un peso corporal de 37-40 g. Los ratones se marcaron individualmente y se adaptaron a las condiciones de alojamiento durante al menos una semana.

7 días antes del inicio del estudio, se determinaron los valores iniciales para glucosa no en ayunas y HbA1c, 5 días antes del inicio del estudio, los ratones se asignaron a grupos y jaulas (5 ratones por jaula, 10 por grupo) según sus valores de HbA1c para garantizar la distribución uniforme de valores más bajos y más altos entre grupos (estratificación).

Los ratones se trataron durante 4 semanas, por administración subcutánea una vez al día, 3 horas antes de la fase oscura (6 pm a 6 am). Se obtuvieron muestras de sangre de una incisión de la punta de la cola para HbA1c en el día de estudio 21 y se evaluó la tolerancia a la glucosa oral en la 4ª semana. Se hizo la prueba de tolerancia a la glucosa oral por la mañana sin previa administración de compuesto adicional para evaluar principalmente el efecto del tratamiento crónico y la administración del compuesto inferior a aguda. Los ratones ayunaron durante 4 horas antes de la administración de glucosa oral (2 g/kg, $t = 0$ min). Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración de glucosa y 15, 30, 60, 90, 120 y 180 min a partir de aquí. El pienso se devolvió después del último muestreo de sangre. Los resultados se representan como cambio desde el nivel inicial, glucosa en mmol/l y HbA1c en %.

Los análisis estadísticos se realizan con Everstat Versión 6.0 basado en SAS por ANOVA unilateral, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett contra el control de vehículo. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.

Reducción de glucosa en ratones db/db diabéticos hembra no en ayunas

Se usaron ratones db/db diabéticos hembra de valor de glucosa no en ayunas medio de 20-22 mmol/l y un peso corporal de 42 g $\pm$ 0,6 g (EEM). Los ratones se marcaron individualmente y se adaptaron a las condiciones de alojamiento durante al menos una semana.

3-5 días antes del inicio del estudio, los ratones se asignaron a grupos y jaulas (4 ratones por jaula, 8 por grupo, grupo de control 16) según sus valores de glucosa no en ayunas para garantizar una distribución homogénea de valores más bajos y más altos entre grupos (estratificación). En el día del estudio, los ratones se pesaron y se dosificaron ($t = 0$). Inmediatamente antes de la administración del compuesto, se retiró el pienso mientras que el agua seguía disponible, y se extrajo una primera muestra de sangre en una incisión de la cola (nivel inicial). Se extrajeron muestras de sangre adicionales en la incisión de la cola a los 30, 60, 90, 120, 240, 360 y 480 min.

Los análisis estadísticos se realizan con Everstat Versión 6.0 basado en SAS por ANOVA bilateral en medidas repetidas, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett contra el control de vehículo. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas al nivel de $p < 0,05$.

EJEMPLOS

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Síntesis de SEQ ID NO: 8

La síntesis en fase sólida se llevó a cabo sobre resina de amina Rink de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), 100-200 de malla, carga de 0,34 mmol/g. La estrategia de síntesis de Fmoc se aplicó con activación de HBTU/DIPEA. Se usó ácido N-Boc-4-(Fmoc-amino)piperidin-4-carboxílico como aminoácido en la posición 20. Se usaron en la posición 1 Boc-Tyr(tBu)-OH y en la posición 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH en el protocolo de síntesis en fase sólida. El grupo ivDde se escindió del péptido sobre resina según un procedimiento modificado de la bibliografía (S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603), usando 4 % de hidracina hidratada en DMF. Después se acopló Palm-Glu(yOSu)-OtBu al grupo amino liberado. El péptido se escindió de la resina con mezcla de King (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de Waters (Sunfire, Prep C18) usando un gradiente de acetonitrilo/agua (ambos tampones con 0,05 % de TFA). El péptido purificado se analizó por CL-EM (Método B). La deconvolución de las señales de masa encontradas bajo el pico con tiempo de retención 12,69 min reveló la masa de péptido 4618,71, que está en línea con el valor esperado de 4619,21.

Ejemplo 2:

Síntesis de SEQ ID NO: 11

La síntesis en fase sólida se llevó a cabo sobre resina de amina Rink de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), 100-200 de malla, carga de 0,34 mmol/g. La estrategia de síntesis de Fmoc se aplicó con activación de HBTU/DIPEA. Se usaron en la posición 1 Boc-Tyr(tBu)-OH, en la posición 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH y en la posición 20 Fmoc-(S)-MeLys(Boc)-OH en el protocolo de síntesis en fase sólida. El grupo ivDde se escindió del péptido sobre resina según un procedimiento modificado de la bibliografía (S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603), usando 4 % de hidracina hidratada en DMF. Después se acopló Palm-Glu(γOSu)-OtBu al grupo amino liberado. El péptido se escindió de la resina con mezcla de King (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de Waters (Sunfire, Prep C18) usando un gradiente de acetonitrilo/agua (ambos tampones con 0,05 % de TFA). El péptido purificado se analizó por CL-EM (Método B). La deconvolución de las señales de masa encontradas bajo el pico con tiempo de retención 12,88 min reveló la masa de péptido 4634,66, que está en línea con el valor esperado de 4635,25.

Ejemplo 3:

Síntesis de SEQ ID NO: 15

La síntesis en fase sólida se llevó a cabo sobre resina de amina Rink de Novabiochem (resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo), 100-200 de malla, carga de 0,34 mmol/g. La estrategia de síntesis de Fmoc se aplicó con activación de HBTU/DIPEA. Se usaron en la posición 1 Boc-Tyr(tBu)-OH y en la posición 14 Fmoc-Lys(ivDde)-OH y en la posición 20 Fmoc-alfa-metil-ornitina(Boc)-OH en el protocolo de síntesis en fase sólida. El grupo ivDde se escindió del péptido sobre resina según un procedimiento modificado de la bibliografía (S.R. Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 39, (1998), 1603), usando 4 % de hidracina hidratada en DMF. Después se acopló Stea-Glu(γOSu)-OtBu al grupo amino liberado. El péptido se escindió de la resina con mezcla de King (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de Waters (Sunfire, Prep C18) usando un gradiente de acetonitrilo/agua (ambos tampones con 0,1 % de TFA). El péptido purificado se analizó por CL-EM (Método B). La deconvolución de las señales de masa encontradas bajo el pico con tiempo de retención 12,90 min reveló la masa de péptido 4603,64, que está en línea con el valor esperado de 4604,24.

De forma análoga, se sintetizaron los siguientes péptidos SEQ ID NO: 8 - 17 y se caracterizaron (Método A-E), véase la Tabla 5.

Tabla 5: Lista de péptidos sintetizados y comparación de peso molecular calculado frente a hallado.

SEQ ID NO:	Masa calc.	Masa hallada
8	4619,2	4618,7
9	4635,2	4634,8
10	4621,2	4621,1
11	4635,2	4635,1
12	4649,3	4648,0
13	4634,3	4633,6
14	4649,3	4648,9
15	4604,2	4603,6
16	4548,2	4547,4
17*	4252,7	4251,7

*compuesto de comparación no acilado

Ejemplo 4: Estabilidad química y solubilidad

Se evaluaron la solubilidad y la estabilidad química de los compuestos peptídicos como se describe en Métodos. Los resultados se dan en la Tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad química y solubilidad

SEQ ID NO:	Estabilidad (pH 4,5) [%]	Estabilidad (pH 7,4) [%]	Solubilidad (pH 4,5) [µg/ml]	Solubilidad (pH 7,4) [µg/ml]
1 (Exendina-4)	100,0	77,5	933,6	1000
8	93,0	93,0	>1000	>1000
11	100,0	99,0	964,2	899,8
12	98,0	91,0	>1000	983,0
15	98,0	98,0	>1000	>1000

Ejemplo 5: Datos *in vitro* sobre el receptor de GLP-1, de GIP y de glucagón

- 5 Se determinaron las potencias de compuestos peptídicos en los receptores de GLP-1, de GIP y de glucagón exponiendo células que expresan el receptor de glucagón humano (hGLUC R), de GIP humano (hGIP R) y el receptor de GLP-1 humano (hGLP-1 R) a los compuestos enumerados a concentraciones crecientes y midiendo AMPc formado como se describe en Métodos.

Los resultados para los derivados de exendina-4 con actividad en el receptor de GIP humano (hGIP R), receptor de GLP-1 humano (hGLP-1 R) y receptor de glucagón humano (hGLUC R) se muestran en la Tabla 7.

- 10 Tabla 7. Valores de CE50 de análogos del péptido exendina-4 en los receptores de GLP-1, de GIP y de glucagón (indicados en pM)

SEQ ID NO:	CE50 de hGIP R [pM]	CE50 de hGLP-1R [pM]	CE50 de hGLUC R [pM]
8	16,3	4,7	34700,0
9	93,2	13,5	>1000000
10	7,1	4,9	10400,0
11	7,0	5,1	3160,0
12	27,0	11,6	1,3
13	33,1	13,6	202,0
14	4,5	7,2	4730,0
15	8,9	16,1	4,0
16	2,5	4,1	19800,0

Prueba de comparación

- 15 Se ha probado una selección de derivados de exendina-4 inventivos que comprenden un aminoácido funcionalizado en la posición 14 frente a compuestos correspondientes que tienen en esta posición 14 un aminoácido 'no funcionalizado'. Los compuestos por parejas de referencia y los valores de CE50 correspondientes en los receptores de GLP-1 y de GIP (indicados en pM) se dan en la Tabla 8. Como se muestra, los derivados de exendina-4 inventivos muestran una actividad superior en comparación con los compuestos con un aminoácido 'no funcionalizado' en la posición 14.

20

Tabla 8. Comparación de derivados de exendina-4 que comprenden un aminoácido no funcionalizado en la posición 14 frente a derivados de exendina-4 que comprenden un aminoácido funcionalizado en la posición 14. Los valores de CE50 en receptores de GLP-1 y de GIP se indican en pM. (K=lisina, L=leucina, γE-x53=(S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-)

SEQ ID NO:	CE50 de hGIPR [pM]	CE50 de hGLP-1R [pM]	resto en la posición 14
11	7,0	5,1	K(γE-x53)
17	163	5,9	L

5

Ejemplo 6: Prueba farmacocinética

Se determinaron perfiles farmacocinéticos como se describe en Métodos. Los valores de $T_{1/2}$ y $C_{m\acute{a}x}$ calculados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Perfiles farmacocinéticos de derivados de exendina-4.

SEQ ID NO:	Ratones (1 mg/kg)		Minicerdos (0,1 mg/kg)	
	$T_{1/2}$ [h]	$C_{m\acute{a}x}$ [ng/ml]	$T_{1/2}$ [h]	$C_{m\acute{a}x}$ [ng/ml]
11	4,3	5940	12,6	302
15	2,9	3740		

10

Ejemplo 7:

Efectos subcrónicos de SEQ ID NO: 11 después del tratamiento subcutáneo sobre el peso corporal en ratones C57BL/6NCrl hembra con obesidad inducida por la dieta (DIO) (14 semanas de alimentación previa con dieta cetógena, método 2).

15 Se trataron ratones C57BL/6NCrl obesos hembra durante 3 semanas una vez al día por vía subcutánea al final de la tarde, antes del final de la fase de luz (12 h las luces encendidas) con 3 µg/kg y 10 µg/kg de SEQ ID NO: 11 o vehículo. El peso corporal se registró diariamente.

20 El tratamiento con SEQ ID NO: 11 redujo el peso corporal, mientras que el grupo de control de la dieta cetógena incluso aumentó de peso corporal (Fig. 1 y Tabla 10). El cálculo del cambio de peso corporal relativo desde los valores iniciales reveló una disminución del peso corporal dependiente de la dosis, llegando al 7,6 % a 3 µg/kg y 17,4 % a 10 µg/kg (Fig. 2), respectivamente.

Tabla 10. Cambio de peso en ratones DIO durante un periodo de tratamiento de 3 semanas (media ± EEM)

Ejemplo (Dosis)	Cambio de peso global (g)
Dieta estándar de control	+0,3 ± 0,2
Dieta cetógena de control	+2,7 ± 0,3
SEQ ID NO: 11 (3 µg/kg)	-3,2 ± 0,6
SEQ ID NO: 11 (10 µg/kg)	-6,8 ± 0,7

25 Ejemplo 8: Efectos de 4 semanas del tratamiento con SEQ ID NO: 11 sobre la glucosa, HbA1c y tolerancia a la glucosa oral en ratones dbdb diabéticos hembra (método 4)

Ratones dbdb hembra recibieron 3 y 10 µg/kg de SEQ ID NO: 11 o solución salina tamponada con fosfato (control de vehículo) una vez al día, por vía subcutánea durante cuatro semanas. SEQ ID NO: 11 redujo de forma estadísticamente significativa la glucosa no en ayunas en comparación con el control de vehículo a las dosis de 3 y 10 µg/kg (Fig. 3).

30 Además, SEQ ID NO: 11 previno un aumento de HbA1c de una manera estadísticamente significativa en comparación con el control de vehículo a la dosis de 3 y 10 µg/kg (Fig. 4; $p < 0,05$, ANOVA unilateral, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett). El tratamiento con SEQ ID NO: 11 condujo a tolerancia a la glucosa oral mejorada

(representada como normalizada a 0 mmol/l a 0 min; Fig. 5), y la reducción de ABC bajo la curva de glucosa alcanzó significación estadística a 3 y 10 µg/kg en comparación con control de vehículo (Fig. 6; $p < 0,05$, ANOVA unilateral, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett).

5 Ejemplo 9: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 15 sobre la reducción de glucosa en ratones dbdb diabéticos hembra no en ayunas

10 Ratones dbdb hembra recibieron 3 µg/kg de SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 15 o solución salina tamponada con fosfato (control de vehículo) por vía subcutánea, en el momento 0 min. Los tres compuestos redujeron inmediatamente los valores de glucosa (nivel inicial a 20-22 mmol/l), alcanzando SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12 el efecto máximo de ~11 mmol/l y SEQ ID NO: 15 de ~12 mmol/l de reducción de glucosa, respectivamente, a los 240 min y manteniéndolo hasta el fin de la observación a 480 min (Fig. 7).

Los tres compuestos alcanzaron una reducción significativa estadística de glucosa en comparación con control de vehículo desde $t = 60$ min hasta que el fin de la observación ($p < 0,05$, ANOVA bilateral en medidas repetidas, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett).

Ejemplo 2: Efecto de SEQ ID NO: 11 sobre el vaciamiento gástrico y tránsito intestinal en ratones NMRI hembra

15 Ratones NMRI hembra, que pesaban en promedio 25 - 30 g, recibieron 1, 10 y 100 µg/kg de SEQ ID NO: 11, o solución salina tamponada con fosfato (control de vehículo) por vía subcutánea, 30 min antes de la administración del bolo coloreado. 30 min después, se hizo la evaluación del contenido del estómago y el tránsito intestinal (Fig. 8).

Pueden obtenerse datos comparables para tanto ratones hembra como macho.

20 En estos estudios, SEQ ID NO: 11 redujo el tránsito intestinal el 44, 68 y 69 % ($p < 0,0001$) y aumentó el contenido gástrico restante el 17, 97 y 106 % ($p < 0,0001$ frente a control de vehículo, ANOVA unilateral, seguido de la prueba a posteriori de Dunnett), respectivamente.

Tabla 11: Secuencias

SEQ ID NO:	secuencia
1	H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH ₂
2	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH ₂
3	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K(γE-x53)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G
4	Y-A-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-M-D-K-I-H-Q-Q-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-K-K-N-D-W-K-H-N-I-T-Q
5	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-M-N-T
6	Y-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH ₂
7	Y-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-I-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH ₂
8	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-E-R-A-A-Pip-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH ₂

SEQ ID NO:	secuencia
9	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-E-R-A-A- (R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
10	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-E-R-A-A- (S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
11	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-E-R-A-A- (S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
12	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-E-Q-R-A- (S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
13	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-D-E-Q-R-A- (R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
14	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-D-E-R-A-A- (S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
15	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-D-E-Q-R-A- (S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
16	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-E-R-A-A- (S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-L-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I- E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Sanofi

5 <120> Agonistas duales de GLP1/GIP o trigonales de GLP1/GIP/glucagón

<130> DE2012/179

<150>EP12306647.4

10 <151> 21-12-2012

<160> 17

<170> PatentIn versión 3.5

15

<210> 1

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Heloderma suspectum

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39) .. (39)
 <223> Extremo C amidado

10 <400> 1

```

      His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
      1          5          10          15

      Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
          20          25          30

      Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35
  
```

<210> 2

15 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>

20 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Extremo C amidado

<400> 2

25

```

      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
          20          25          30
  
```

<210> 3

<211> 31

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

10

<400> 3

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	Arg	Gly	Arg	Gly
			20					25					30	

15

<210> 4

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 4

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

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

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

<210> 5

25

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

30

ES 2 653 765 T3

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 6

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

15

<400> 6

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

20 <210> 7

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Polipéptido artificial

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (30)..(30)

<223> Extremo C amidado

<400> 7

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ile Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

5 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa es 4 ácido -aminopiperidina-4-carboxílico

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

<400> 8

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

Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 9
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polipéptido artificial

<220>
<221> MOD_RES
15 <222> (2)..(2)
<223> 2-Metilalanina

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (14)..(14)
<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (20)..(20)
<223> (R)-alfa-metil-lisina

<220>
<221> MOD_RES
30 <222> (39) .. (39)
<223> Extremo C amidado

<400> 9

```

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
          35

```

5

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Polipéptido artificial

<220>

15

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

<220>

20

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

<220>

25

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa es (S)-alfa-metil-ornitina

<220>

30

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

<400> 10

ES 2 653 765 T3

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

Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 11

<211> 39

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (S)-alfa-metil-lisina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 11

ES 2 653 765 T3

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

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 12

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (S)-alfa-metil-lisina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 12

ES 2 653 765 T3

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

<210> 13

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (R)-alfa-metil-lisina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 13

ES 2 653 765 T3

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

Gln Arg Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ser Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 14

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (S)-alfa-metil-lisina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 14

ES 2 653 765 T3

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

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 15

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa es (S)-alfa-metil-ornitina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 15

ES 2 653 765 T3

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

Gln Arg Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 16

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys derivatizado en N6 con (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (S)-alfa-metil-lisina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

30

<400> 16

ES 2 653 765 T3

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

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 17

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 2-Metilalanina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> (S)-alfa-metil-lisina

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39) .. (39)

<223> Extremo C amidado

25

<400> 17

ES 2 653 765 T3

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

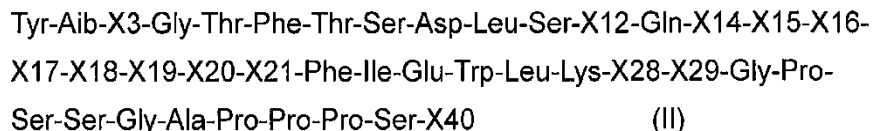
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto peptídico que tiene la fórmula (I):



en la que Z es un resto de péptido que tiene la fórmula (II)



X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, Glu e His,

X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,

X14 representa un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, en la que R⁵ puede ser un resto que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y/o P,

X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,

X16 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ser, Lys, Glu y Gln,

X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg, Lys, Glu, Gln, Leu, Aib, Tyr y Ala,

X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Arg, Aib, Leu y Tyr,

X19 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala, Val y Aib,

X20 representa un resto de aminoácido seleccionado de Pip, (S)MeLys, (R)MeLys y (S)MeOrn,

X21 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp, Glu y Leu,

X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala, Aib y Ser,

X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly, Thr, Aib, D-Ala y Ala,

X40 está o bien ausente o bien representa Lys,

R¹ representa NH₂,

R² representa el grupo del extremo C del compuesto peptídico y está seleccionado de OH y NH₂,

o una sal o solvato del mismo, en el que el compuesto es un agonista de receptor de GLP-1 y de GIP.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X14 representa un resto de aminoácido con un grupo de la cadena lateral -NH₂ funcionalizado, tal como Lys, Orn, Dab o Dap funcionalizado, en el que al menos un átomo de H del grupo de cadena lateral -NH₂ está sustituido por -C(O)-R⁵, que está seleccionado de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-, 4-hexadecanoilamino-butilil-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloilcarbonil]-propionilamino}-butilil-, 4-octadecanoilamino-butilil-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butilil-, 6-[(4,4-Difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoil-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butilil-, (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloilcarbonil]-propionilamino}-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butilil-, (S)-4-(11-benciloxycarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butilil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butilil-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-(3-hexadecanoilamino-propionilamino)-propionil-, 3-hexadecanoilamino-propionil-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butilil-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-

((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino)-butiril-, tetradecanoil-, 11-carboxiundecanoil-, 11-benciloxycarbonil-undecanoil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino)-butirilamino)-butiril-, 6-[hidroxi-(naftalen-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 6-[hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoil-, 4-(Naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-2-((S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-2-((S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butiril-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetil-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-[10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino]-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril- y (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-{2-(2-{(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butiril-,

X40 está ausente o representa Lys.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en el que X14 representa Lys, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-, 4-octadecanoilamino-butiril-, hexadecanoil-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilamino)-butiril-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionil-.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X14 es Lys funcionalizada con C(O)-R⁵, que está seleccionado del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo (γE-x53) y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo (γE-x70).

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R² es NH₂.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que el compuesto peptídico tiene una actividad relativa de al menos el 0,04 %, preferentemente al menos el 0,08 %, más preferentemente al menos el 0,2 % en comparación con la de GIP natural en el receptor de GIP.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que el compuesto peptídico presenta una actividad relativa de al menos el 0,07 %, preferentemente al menos el 0,1 %, más preferentemente al menos el 0,14 %, más preferentemente al menos el 0,35 % e incluso más preferentemente al menos el 0,4 % en comparación con la de GLP-1 (7-36) en el receptor de GLP-1.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que el compuesto peptídico presenta además una actividad relativa de al menos el 0,1 %, preferentemente al menos el 0,2 %, más preferentemente al menos el 0,3 %, más preferentemente al menos el 0,4 % e incluso más preferentemente al menos el 0,5 % en comparación con la del glucagón natural en el receptor de glucagón.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que

X14 representa Lys, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butiril-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butiril-.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que

- X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln, His y Glu,
X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,
X14 representa Lys, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por uno de los grupos seleccionados de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil-,
5 X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Glu y Asp,
X16 representa Glu,
X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg y Gln,
X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,
X19 representa Ala,
10 X21 representa Glu,
X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ser y Ala,
X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,
X40 está ausente.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en el que X19 representa Ala.
- 15 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que
X16 representa Glu.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que
X28 representa Ala,
X29 representa Gly.
- 20 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que
X28 representa Asn,
X29 representa Thr.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en el que
X3 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gln y Glu,
25 X12 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ile y Lys,
X14 representa Lys, en el que el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C(O)-R⁵, que está seleccionado de (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butilil- (yE-x53) y (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butilil- (yE-x70),
X15 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asp y Glu,
30 X16 representa Glu,
X17 representa un resto de aminoácido seleccionado de Arg y Gln,
X18 representa un resto de aminoácido seleccionado de Ala y Arg,
X19 representa Ala,
X21 representa Glu,
35 X28 representa un resto de aminoácido seleccionado de Asn, Ala y Ser,
X29 representa un resto de aminoácido seleccionado de Gly y Thr,
X40 está ausente.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, seleccionado de los compuestos de SEQ ID NO: 8-16 o una sal o solvato de los mismos.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, seleccionado de los compuestos de SEQ ID NO: 8-13 y 15 o una sal o solvato de los mismos.

5 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17 para su uso en medicina, particularmente en medicina humana.

19. El compuesto de la reivindicación 18 para su uso según la reivindicación 18 que está presente como un agente activo en una composición farmacéutica junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 20. El compuesto de la reivindicación 18 para su uso según la reivindicación 18 o 19 junto con al menos un agente terapéuticamente activo adicional, en el que el agente terapéuticamente activo adicional está seleccionado de las series de insulina y derivados de insulina, GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, polímero unido a GLP-1 y análogos de GLP-1, agonistas duales de GLP1/glucagón, PYY3-36 o análogos de los mismos, polipéptido pancreático o análogos del mismo, agonistas de receptores de glucagón, agonistas o antagonistas de receptores de GIP, antagonistas o agonistas inversos de grelina, xenina y análogos de los mismos, inhibidores de DDP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores duales de SGLT2 / SGLT1, biguanidas tiazolidindionas, agonistas duales de PPAR, sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, amilina y análogos de amilina, agonistas de GPR119, agonistas de GPR40, agonistas de GPR120, agonistas de GPR142, agonistas de TGR5 sistémicos o poco absorbibles, Cycloset, inhibidores de 11-beta-HSD, activadores de glucocinasa, inhibidores de DGAT, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de fosfoenol piruvato carboxinasa, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa, inhibidores de piruvato deshidrogenasa cinasa, antagonistas alfa2, antagonistas de CCR-2, moduladores del transportador 4 de glucosa, agonistas del receptor 3 de somatostatina, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, fibratos, ácido nicotínico y los derivados del mismo, agonistas del receptor 1 de ácido nicotínico, agonistas o moduladores de PPAR-alfa, gamma o alfa/gamma, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT, inhibidores de la absorción de colesterol, sustancias de unión a ácidos biliares, inhibidores de IBAT, inhibidores de MTP, moduladores de PCSK9, reguladores por incremento de receptores de LDL por agonistas de receptores β de la hormona tiroidea selectiva para el hígado, compuestos que elevan HDL, moduladores del metabolismo de los lípidos, inhibidores de PLA2, potenciadores de ApoA-I, agonistas de receptores de la hormona tiroidea, inhibidores de la síntesis de colesterol, ácidos grasos omega-3 y derivados de los mismos, sustancias activas para el tratamiento de obesidad, tales como sibutramina, tesofensina, orlistat, antagonistas de receptores de CB-1, antagonistas de MCH-1, agonistas y agonistas parciales de receptores de MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2, agonistas de NPY4, beta-3-agonistas, leptina o miméticos de leptina, agonistas del receptor de 5HT2c, o las combinaciones de bupropiona/naltrexona (CONTRAVE), bupropiona/zonisamida (EMPATIC), bupropiona/fentermina o pramilitida/metreleptina, QNEXA (fentermina + topiramato), inhibidores de lipasa, inhibidores de la angiogénesis, antagonistas de H3, inhibidores de AgRP, inhibidores de la captación de monoamina triple (norepinefrina y acetilcolina), inhibidores de MetAP2, formulación nasal del bloqueante de canales de calcio diltiazem, antisentido contra la producción del receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblastos, péptido-1 que elige como diana prohibitoria, fármacos para influir en la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica o aterosclerosis, tales como antagonistas de receptores de la angiotensina II, inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, hipertensores de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de endopeptidasa neutra, inhibidores de la agregación de trombocitos.

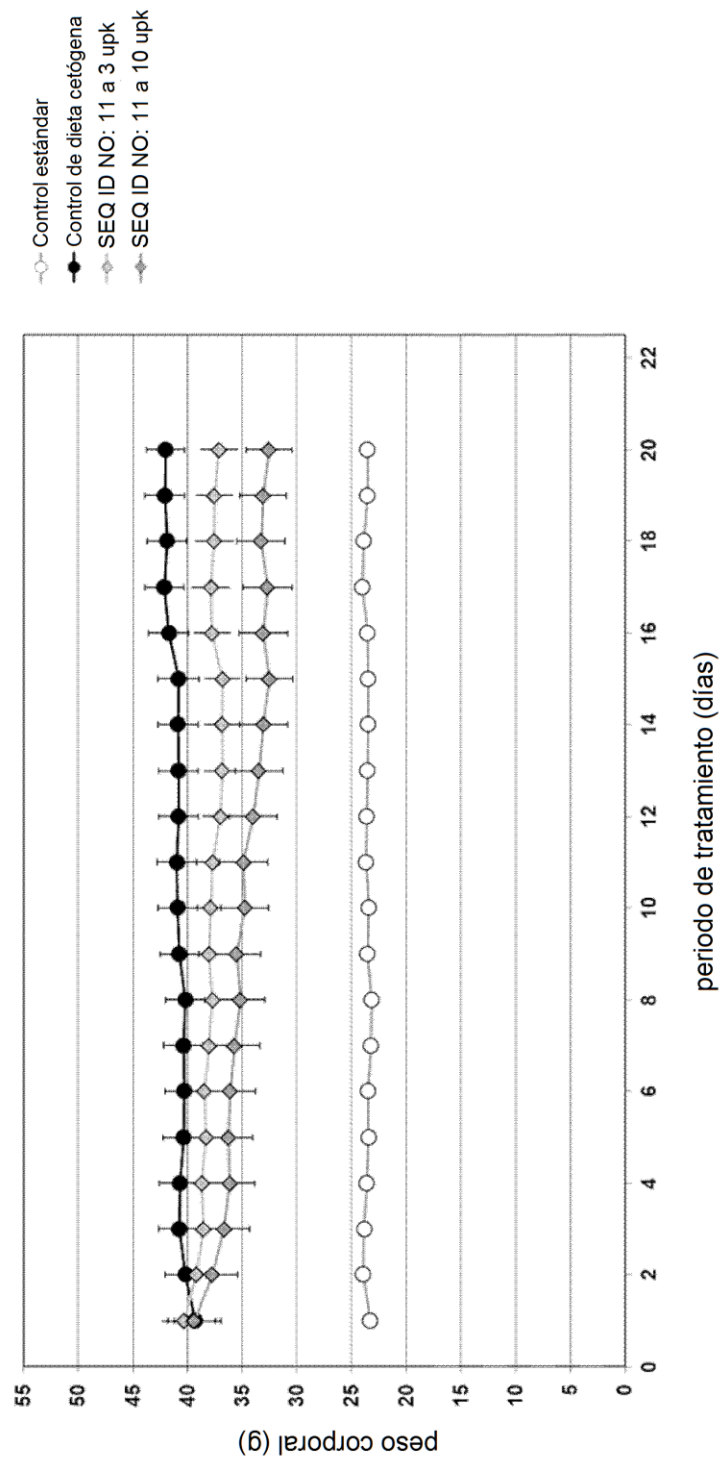
15 21. El compuesto de la reivindicación 18 para su uso según la reivindicación 18 o 19 junto con al menos un agente terapéuticamente activo adicional, en el que el agente terapéuticamente activo adicional es particularmente un agonista de GLP-1 y/o insulina o un análogo de insulina y/o un péptido gastrointestinal.

20 22. El compuesto de la reivindicación 18 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 18 - 21, para su uso en el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, síndrome metabólico y trastornos neurodegenerativos, particularmente para su uso en el retraso o la prevención de la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2, tratamiento de síndrome metabólico, tratamiento de obesidad o prevención de sobrepeso, disminución de la ingesta de alimentos, aumento del gasto de energía, reducción del peso corporal, retraso de la progresión de intolerancia a la glucosa (IGT) a diabetes de tipo 2; retraso de la progresión de diabetes de tipo 2 a diabetes que requiere insulina; regulación del apetito; inducción de saciedad; prevención de volver a engordar después de una satisfactoria pérdida de peso; tratamiento de una enfermedad o estado relacionado con sobrepeso o obesidad; tratamiento de bulimia; tratamiento de atracones; tratamiento de aterosclerosis, hipertensión, IGT, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, esteatosis hepática, tratamiento de envenenamiento por beta-bloqueantes, para uso en la inhibición de la motilidad del tubo gastrointestinal, para uso a propósito de investigaciones del tubo gastrointestinal usando técnicas tales como rayos X, barrido por TC y RMN.

25 23. El compuesto de la reivindicación 18 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 18 - 22, para su uso en el tratamiento o prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, obesidad y síndrome metabólico o reducción del peso corporal.

30 35 40

Fig. 1



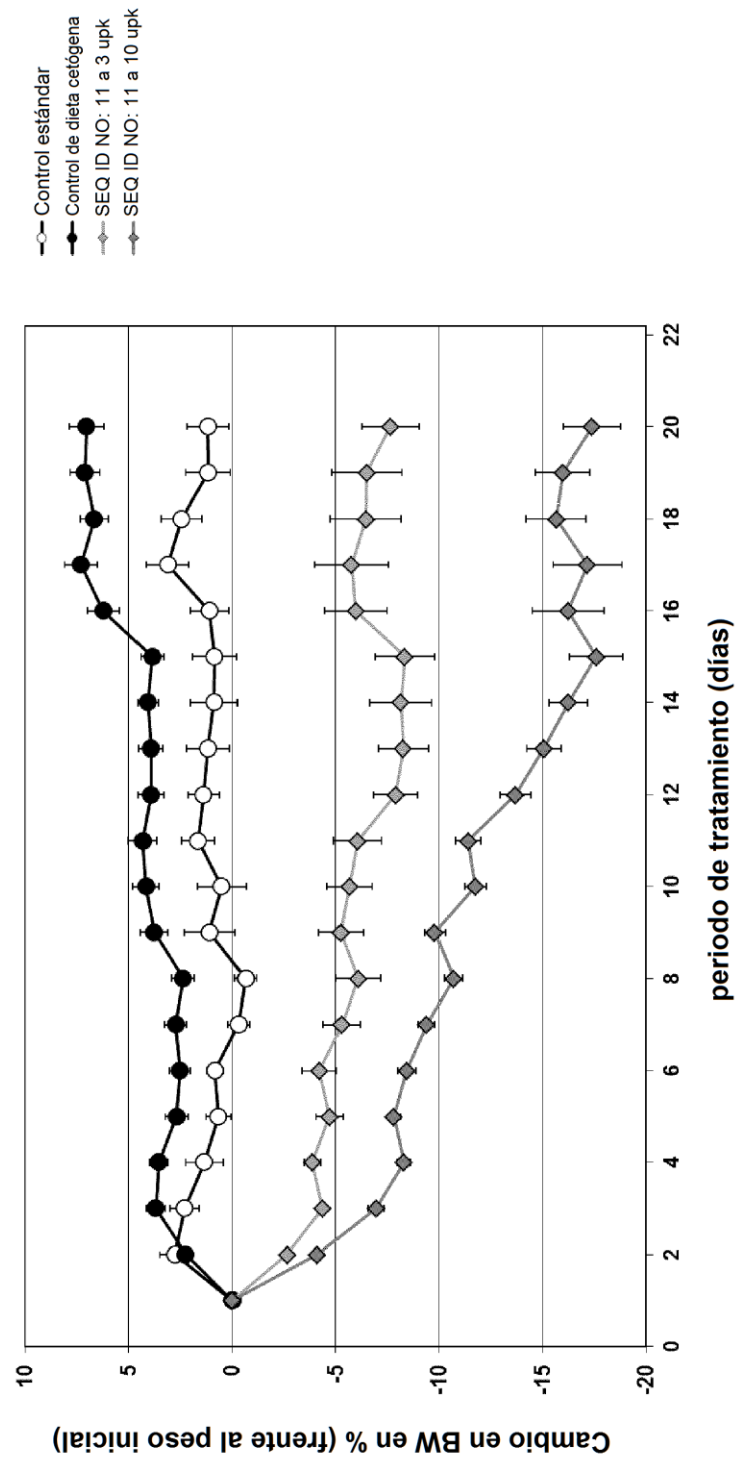
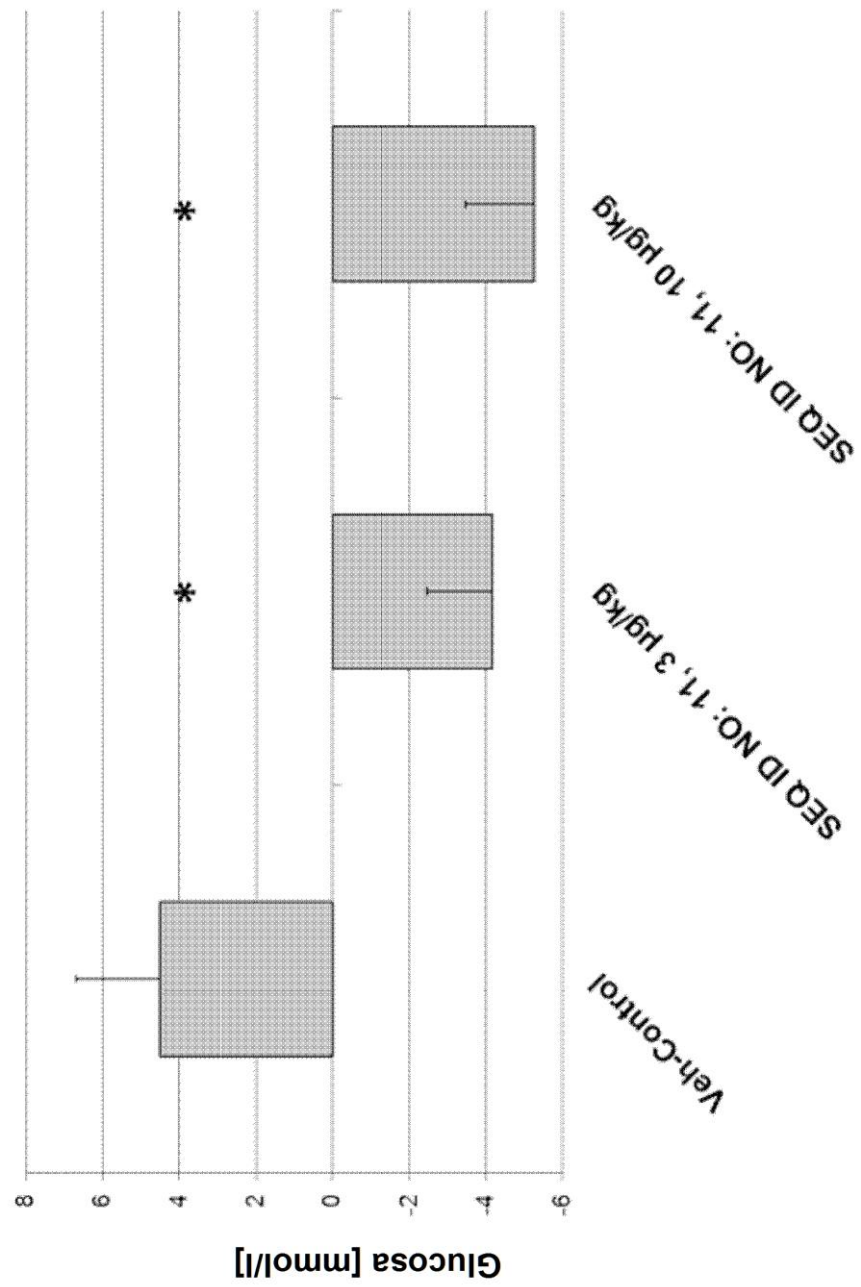


Fig. 2

Fig. 3:



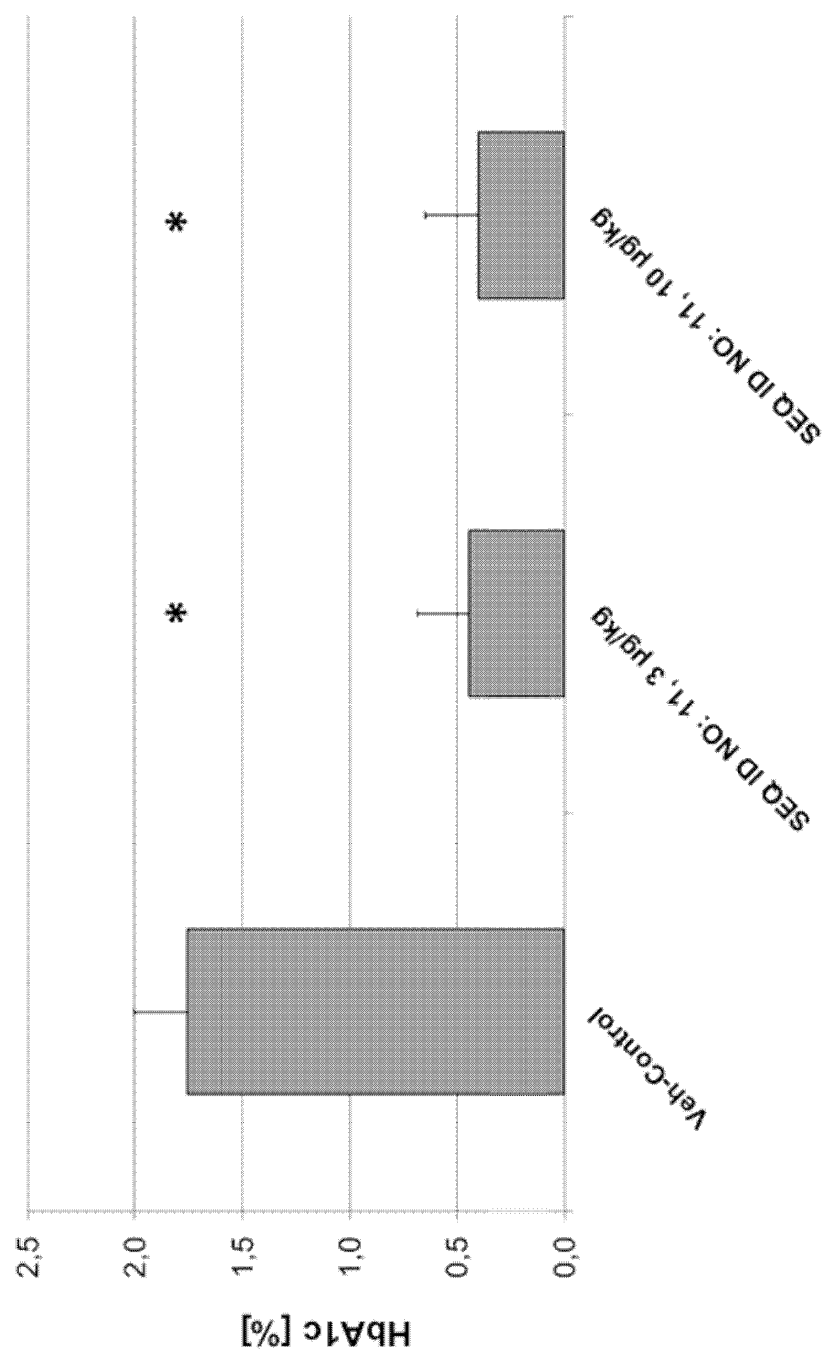


Fig. 4:

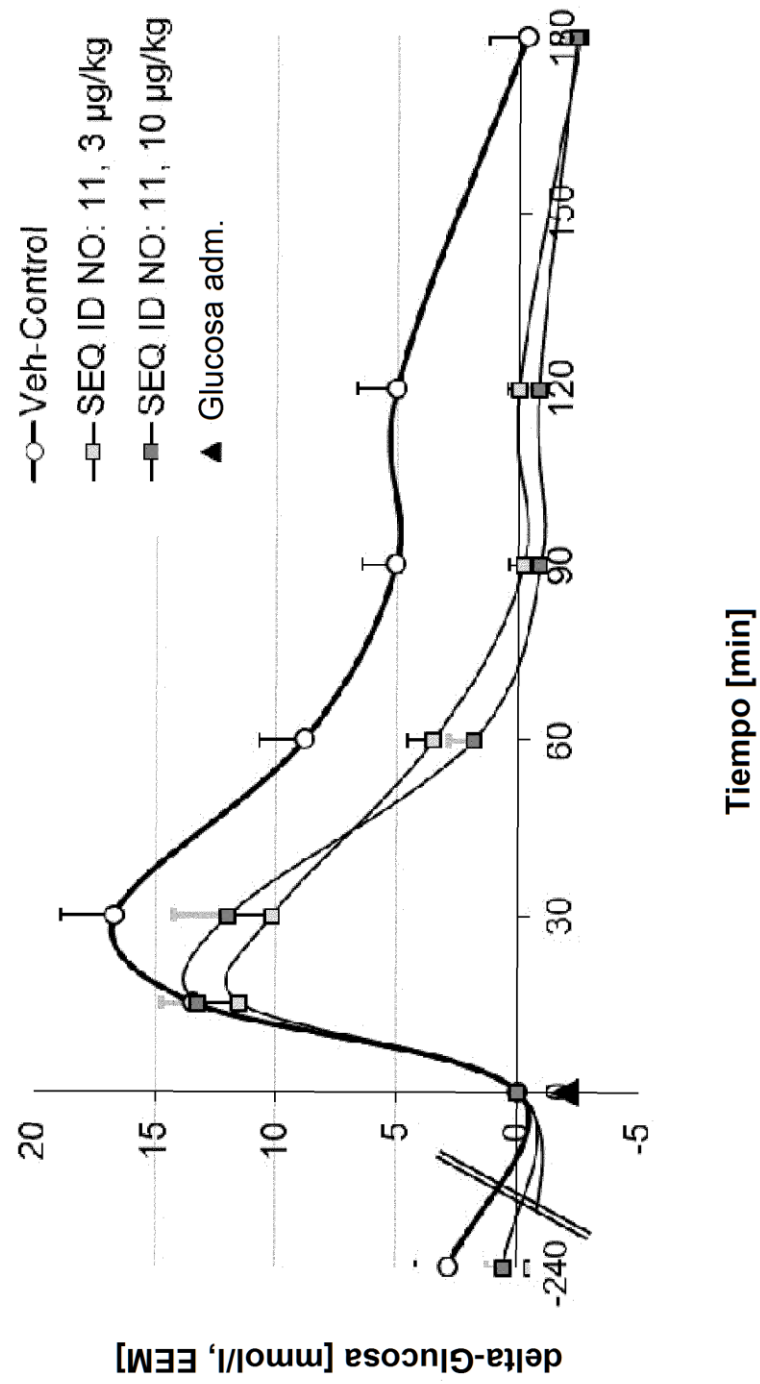


Fig. 5:

Fig. 6:

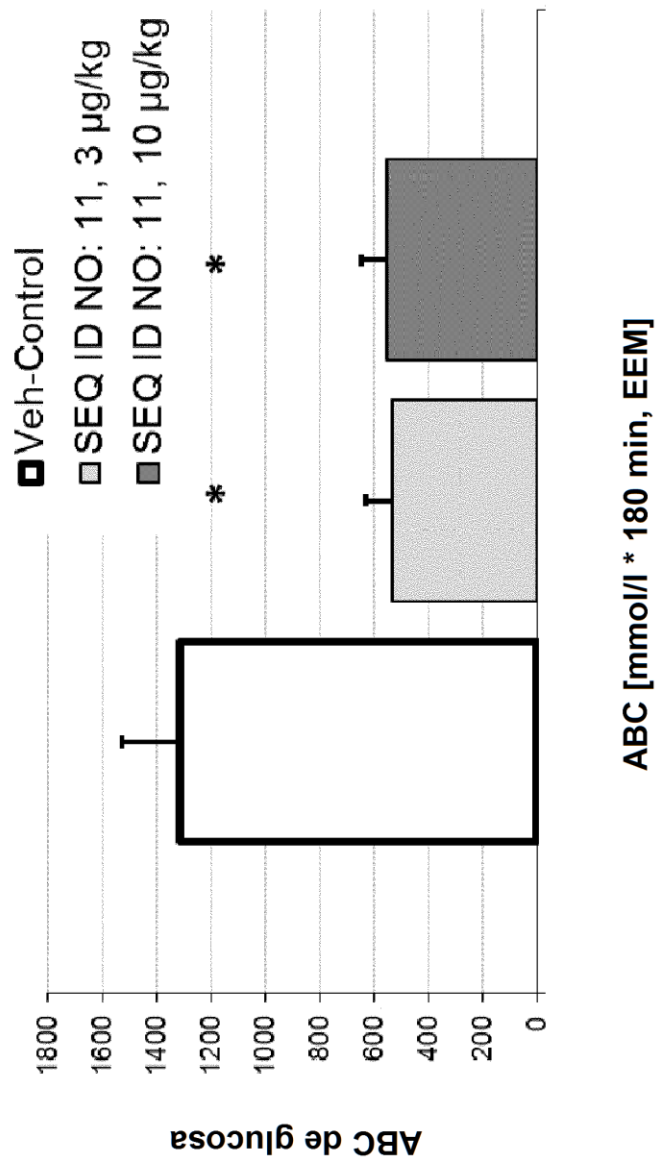


Fig. 7

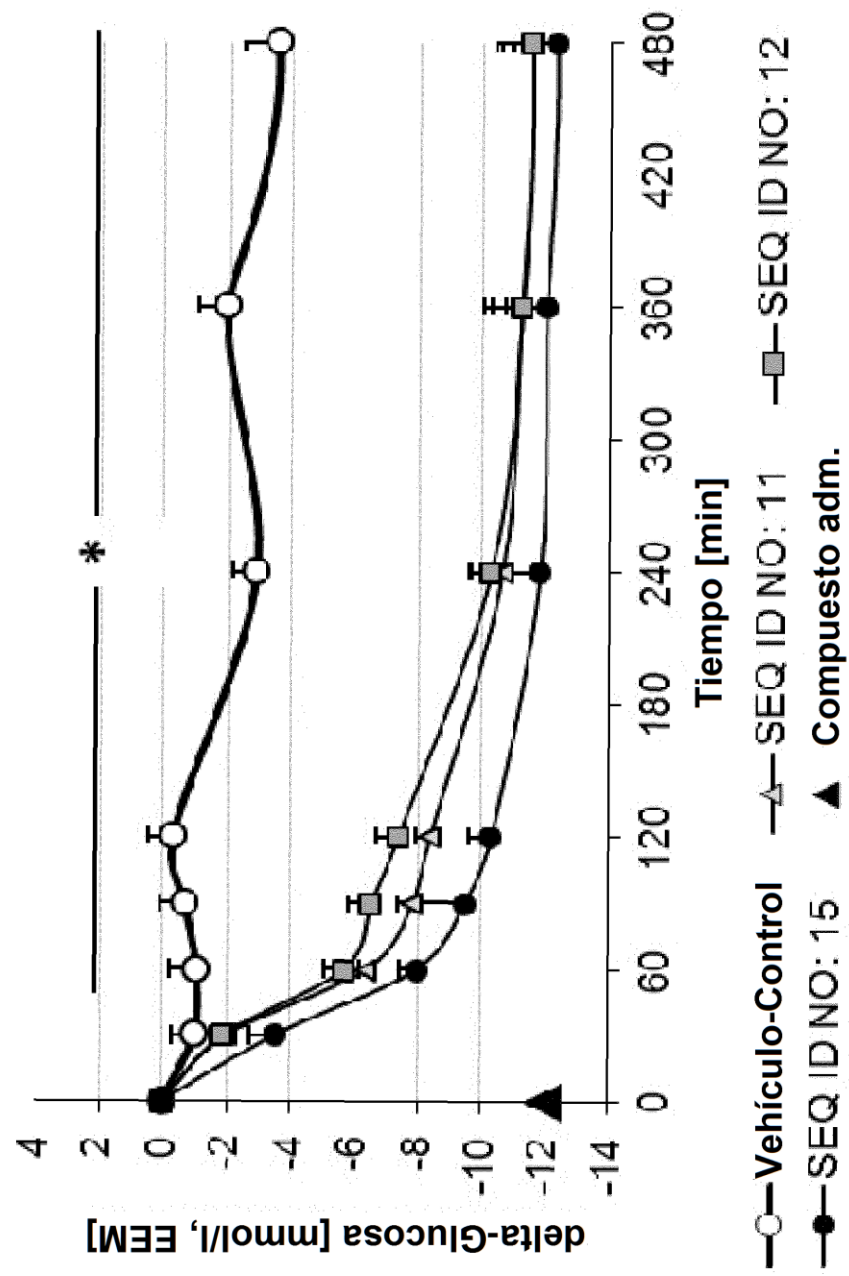
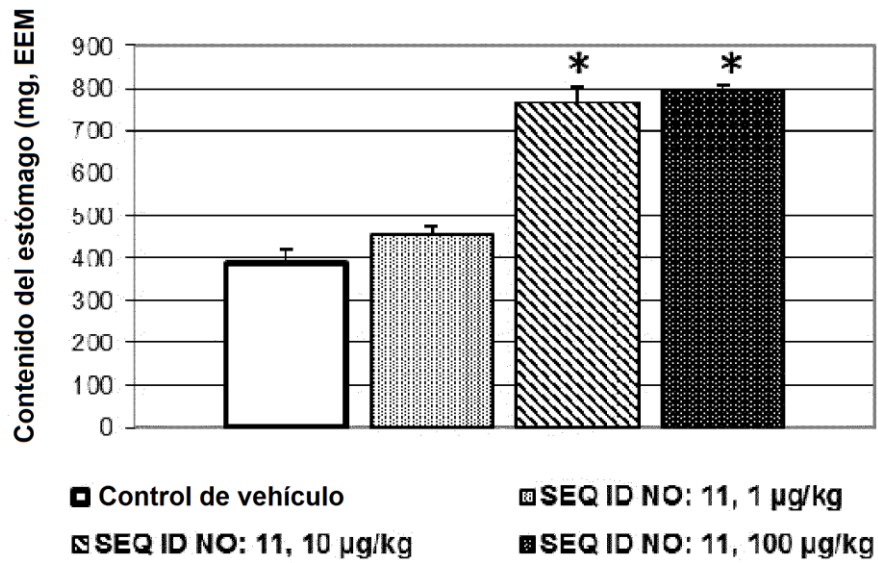


Fig. 8

a)



b)

