

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 289**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/54 (2007.01)

A61K 47/59 (2007.01)

C07K 14/605 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2015 PCT/EP2015/077757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16083499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2015 E 15801781 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3226906**

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

30 Prioridad:

27.11.2014 EP 14195172

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

30.01.2020

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

SAUERBERG, PER y

KOFOED, JACOB

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 739 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de GLP-1 y sus usos

5 Campo técnico

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

10 Antecedentes de la invención

El documento núm. WO 2005/027978 A2 describe un número de derivados de GLP-1 que incluyen algunos con una acilación ramificada de ácidos grasos de C12 o C14.

15 La solicitud de patente núm. PCT/EP2014/062952 que se presentó el 19-JUN-2014 y reivindica una primera fecha de prioridad del 20-JUN-2013 (WO 2014/202727 A1, fecha de publicación 24-DEC-2014) describe un número de derivados de GLP-1 con acilación ramificada.

Breve descripción de la invención

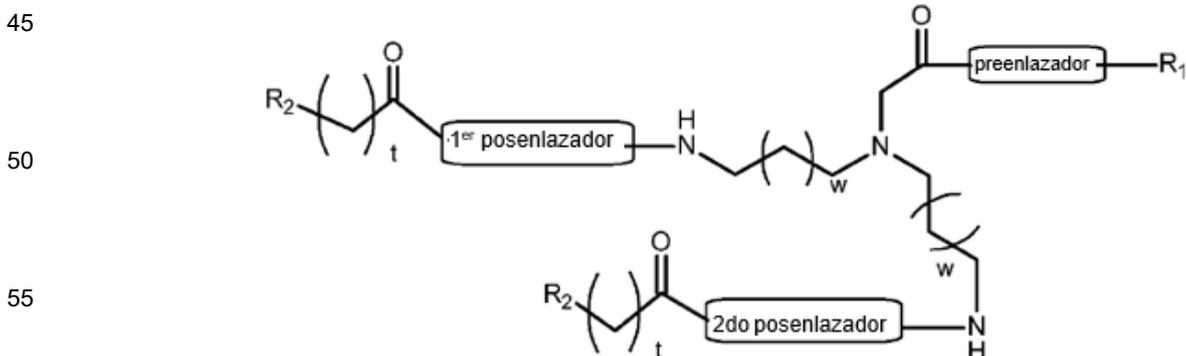
20 La semaglutida es un derivado de GLP-1 para la administración una vez a la semana que se encuentra bajo desarrollo por Novo Nordisk A/S. Este compuesto se describe en el documento núm. WO 2006/097537 A2, Ejemplo 4.

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

25 En un aspecto la invención describe un derivado de un análogo de GLP-1 que se acila en un residuo de Lys que corresponde a la posición 34, 35, 36, 37, o 38 de GLP-1(7-37) nativo humano con dos cadenas acilo, a través de uno y el mismo enlazador ramificado, que puede referirse como un trirradical de Gly((N)-bis-amino-C2/C4). Cada una de las cadenas acilo se compone de dos diácidos grasos largos o ácidos sulfónicos que se conectan al enlazador ramificado mediante un denominado posenlazador. El enlazador ramificado se conecta a los residuos Lys³⁴, Lys³⁵, Lys³⁶, Lys³⁷, o Lys³⁸ del análogo de GLP-1 mediante un preenlazador opcional. El derivado comprende además al menos un elemento enlazador que incorpora unidades de etilenglicol y opcionalmente elementos enlazadores adicionales, en las partes pre y/o proenlazadoras de los mismos.

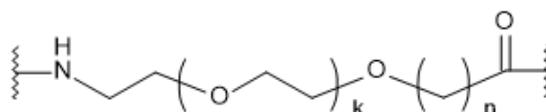
35 En un segundo aspecto la invención se refiere a análogos de GLP-1 novedosos que comprenden los siguientes cambios en comparación con GLP-1(7-37) nativo: (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P), o (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K); tal como los análogos de la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y la SEQ ID NO: 8. Estos análogos son intermedios peptídicos novedosos de los derivados de GLP-1 de la invención.

40 En la presente descripción también se describen productos intermedios de cadena lateral novedosos relacionados con los derivados de GLP-1 de la invención. Estos compuestos se definen por la fórmula II:



60 donde w es 0-2, t es 15, 16, o 18, R₁ es -OH o a o un grupo de activación adecuado, R₂ es -COOH, -SO₃H, un grupo de protección adecuado para -COOH, o un grupo de protección adecuado para -SO₃H. El grupo R₁ puede por ejemplo ser -OPfp o un grupo saliente similar que forma un éster activo junto con el grupo -CO del preenlazador. El grupo R₂ puede por ejemplo ser -COOtBu, -COSC(CH₃)₃o grupos de protección similares para grupos de ácido carboxílico y ácido sulfónico. El preenlazador puede estar presente o no. El compuesto de la fórmula II comprende al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

65



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23, y n es un número entero en el intervalo de 1-5. La invención también se refiere con el uso de tal compuesto para la unión con un péptido o proteína biológicamente activa.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados o análogos de la invención y excipientes aceptables farmacéuticamente, así como también al uso médico de los mismos.

La secuencia de aminoácidos del GLP-1(7-37) humano nativo se incluye en el Listado de Secuencias como la SEQ ID NO: 1. Las SEQ ID NO 2-4 y 6-8 son análogos específicos de GLP-1 de los derivados de GLP-1 de la invención, y la SEQ ID NO: 5 es un análogo de GLP-1 que se incorpora en dos compuestos comparativos.

Los derivados de la invención tienen vidas medias muy largas y aún una potencia muy buena.

Breve descripción de los dibujos

La estructura de los derivados de la invención se explica en más detalle en los dibujos, donde La Figura 1 muestra la estructura del derivado del Ejemplo 12 con cajas y líneas añadidas que muestran la terminología usada en la presente descripción para las diversas partes de la molécula.

Descripción

En lo que sigue, las letras griegas pueden representarse por sus símbolo o el nombre escrito correspondiente, por ejemplo: α = alfa; β = beta; ϵ = épsilon; γ = gamma; δ = delta; ω = omega; etcétera. Además, la letra griega de μ puede representarse por "u", por ejemplo en μ l = ul, o en μ M = uM.

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

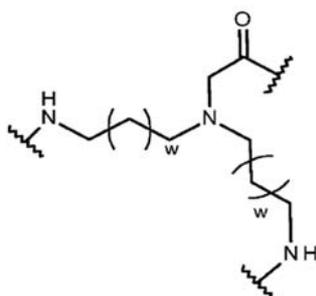
En su primer aspecto la invención describe un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula general I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

Xaa₇ es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, deamino-histidina, homohistidina, N^α-acetil-histidina, N^α-formil-histidina, N^α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina, o 4-piridilalanina; Xaa₈ es Ala, Gly, Ser, Aib, ácido carboxílico (1-aminociclopropil), o ácido carboxílico (1-aminociclobutil); Xaa₁₂ es Phe o Leu; Xaa₁₆ es Val o Leu; Xaa₁₈ es Ser, Val, Arg o Leu; Xaa₁₉ es Tyr o Gln; Xaa₂₀ es Leu o Met; Xaa₂₂ es Gly o Glu; Xaa₂₃ es Gln, Glu o Arg; Xaa₂₅ es Ala o Val; Xaa₂₆ es Arg; Xaa₂₇ es Glu o Leu; Xaa₃₀ es Ala, Glu o Arg; Xaa₃₁ es Trp o His; Xaa₃₃ es Val; Xaa₃₄ es Arg, His, Asn, Gln o Lys; Xaa₃₅ es Gly, Ala o Lys; Xaa₃₆ es Arg, Gly o Lys; Xaa₃₇ es Gly, Pro o Lys; Xaa₃₈ es Lys o está ausente; en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys; cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, cuya cadena lateral comprende:

(i) un enlazador ramificado de la sustancia química de la fórmula. 11:

sustancia química 11:

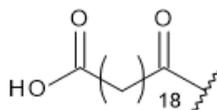


en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2;

(ii) un 1^{er} y un 2^{do} prolongador seleccionado de la sustancia química 12, la sustancia química 12a, y la sustancia química 13:

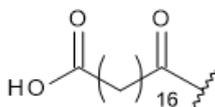
5

sustancia química 12:



10

sustancia química 12a:

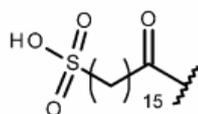


15

20

, y

sustancia química 13:

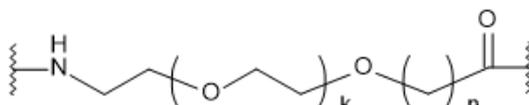


25

; y

(iii) al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

sustancia química 1:



35

40

en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde el enlazador ramificado se conecta a) en su extremo -CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, mediante un preenzador opcional, y b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo -CO de cada uno del 1^{er} y 2^{do} prolongador, respectivamente, a través de un 1^{ro} y un 2^{do} poseenzador, respectivamente; y en donde si el preenzador está presente comprende el elemento enlazador-1, o si el preenzador está ausente, cada uno de los 1^{ro} poseenzador y el 2^{do} poseenzador comprende el elemento enlazador-1; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

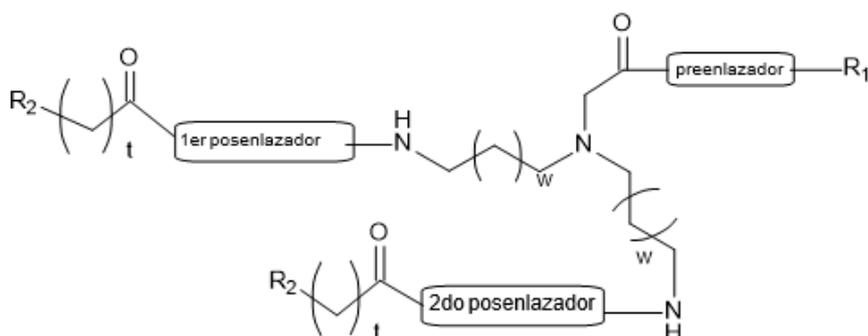
45

50

En su segundo aspecto la invención se refiere a un análogo de GLP-1 que comprende los siguientes cambios en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1): (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P), o (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K); o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

En su tercer aspecto, la invención describe un compuesto de la fórmula II:

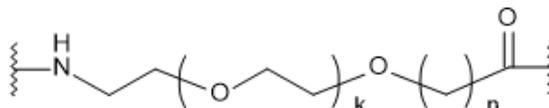
55



60

65

en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2, t es 15, 16, o 18, R₁ es -OH o un grupo de activación adecuado, R₂ es -COOH, -SO₃H, un grupo de protección adecuado para -COOH, o un grupo de protección adecuado para -SO₃H, El preenzalizador es opcional; cuya porción de cadena lateral comprende al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; con la condición de que si el preenzalizador está presente este comprende un elemento enlazador-1 y R₁ está unido al grupo -CO del mismo o si el preenzalizador está ausente, cada uno del 1er posenzalizador y el 2do posenzalizador comprende un elemento enlazador-1, y R₁ se une al grupo -CO que se muestra en el lado izquierdo del preenzalizador en la fórmula II; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este. La invención también se refiere a la producción de este compuesto, y su uso para la unión a un péptido o proteína biológicamente activo.

En su cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado o un análogo de la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y el uso de un derivado o análogo de la invención como un medicamento, en particular para su uso en (i) la prevención y/o el tratamiento de todas las formas de diabetes, tal como hiperglicemia, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o para la reducción de HbA1C; (ii) retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión a diabetes tipo 2, retrasar la progresión de la intolerancia a la glucosa (IGT) para la diabetes tipo 2 que requiere insulina, retrasar o prevenir la resistencia a la insulina, y/o retrasar la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina; (iii) mejorar la función de las células β, tal como disminuir la apoptosis de las células β, aumentar la función de las células β, y/o la masa de las células β, y/o para restaurar la sensibilidad de las células β a la glucosa; (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos degenerativos, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y/o la esclerosis múltiple; (v) prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tal como la obesidad, por ejemplo, al disminuir la ingesta de alimentos, reducir el peso corporal, suprimir el apetito, inducir la saciedad; tratar o prevenir el trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y/o la obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retraso del vaciamiento gástrico; aumentar la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades a la obesidad, tal como osteoartritis y/o incontinencia urinaria; (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tal como la angiopatía; neuropatía, incluyendo neuropatía periférica; nefropatía y/o retinopatía; (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tal como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, disminuyendo los lípidos séricos totales; aumento de HDL; bajando LDL pequeño, denso; bajando VLDL; bajar los triglicéridos; bajar el colesterol; bajar los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp (a)) en un humano; inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo (a)) in vitro y/o in vivo; prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, hipertensión esencial, urgencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, arritmia, disritmia cardíaca, sincopia, angina de pecho, bypass cardíaco y/o reoclusión del stent, claudicación intermitente (aterosclerosis), disfunción diastólica y/o disfunción sistólica; y / o reducción de la presión arterial, como la reducción de la presión arterial sistólica; (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria del intestino, el síndrome del intestino corto o la enfermedad de Crohn o colitis; dispepsia, y / o úlceras gástricas; y / o inflamación, como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoidea y/o lupus eritematoso sistémico; (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente con polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP) y/o un posible paciente con CIPNP; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o cura del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o shock séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa en sangre, el balance de insulina y, opcionalmente, el metabolismo en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con enfermedad aguda; (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS); (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, como isquemia cerebral, hemorragia cerebral y/o lesión cerebral traumática; (xiii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño; y / o (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, como el abuso de alcohol y/o el abuso de drogas.

La invención se refiere además a derivados de GLP-1, análogos de GLP-1, productos intermedios de cadena lateral y composiciones farmacéuticas y usos como se describe en la presente descripción, en donde los términos abiertos como "comprende" y "que comprende" usados para definir estas invenciones se sustituyen con términos cerrados tales como "consiste en", "que consiste en", y similares.

Agonista del receptor de GLP-1

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

Así, por ejemplo, un "agonista del receptor de GLP-1" puede definirse como un compuesto que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 y es capaz de activarlo. Y un agonista del receptor de GLP-1 "completo" puede definirse como un agonista del receptor de GLP-1 que es capaz de inducir una magnitud de la respuesta del receptor de GLP-1 que es similar a GLP-1 nativo.

Características estructurales

Análogos de GLP-1

El término "análogo de GLP-1" como se usa en la presente descripción se refiere a un análogo o variante del péptido tipo glucagón-1 humano (GLP-1(7-37)), la secuencia del cual se incluye en el listado de secuencias como la SEQ ID NO: 1. El péptido que tiene la secuencia de la SEQ ID NO:1 también puede designarse como GLP-1 "nativo".

El análogo de GLP-1 incorporado en el derivado de GLP-1 de la invención puede definirse por la siguiente fórmula I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde Xaa₇ es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, deamino-histidina, homohistidina, N^α-acetil-histidina, N^α-formil-histidina, N^α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina, o 4-piridilalanina; Xaa₈ es ácido carboxílico Ala, Gly, Ser, Aib, (1-aminociclopropil), o ácido carboxílico (1-aminociclobutil); Xaa₁₂ es Phe o Leu; Xaa₁₆ es Val o Leu; Xaa₁₈ es Ser, Val, Arg o Leu; Xaa₁₉ es Tyr o Gln; Xaa₂₀ es Leu o Met; Xaa₂₂ es Gly o Glu; Xaa₂₃ es Gln, Glu o Arg; Xaa₂₅ es Ala o Val; Xaa₂₆ es Arg; Xaa₂₇ es Glu o Leu; Xaa₃₀ es Ala, Glu o Arg; Xaa₃₁ es Trp o His; Xaa₃₃ es Val; Xaa₃₄ es Arg, His, Asn, Gln o Lys; Xaa₃₅ es Gly, Ala o Lys; Xaa₃₆ es Arg, Gly o Lys; Xaa₃₇ es Gly, Pro o Lys; Xaa₃₈ es Lys o está ausente; en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys.

En esta fórmula, la numeración de los residuos de aminoácidos sigue la práctica establecida en la técnica para GLP-1 nativo, principalmente que el primer residuo de aminoácido (N-terminal) se numera o se concede la posición núm. 7, y los residuos de aminoácidos subsecuentes aguas abajo hacia el extremo C se numeran 8, 9, 10, y así sucesivamente, hasta el último residuo de aminoácidos (C-terminal). En el GLP-1 nativo el residuo de aminoácido C-terminal es Gly, con el número 37. Sin embargo, tal como aparece a partir de la fórmula anterior, en el péptido de Fórmula I el aminoácido C-terminal puede ser Xaa₃₇ o Xaa₃₈ es decir, tiene el número 37 o 38, respectivamente. Los análogos de GLP-1 de la invención donde el aminoácido C-terminal Xaa₃₈ está presente se puede decir que comprende una extensión de un aminoácido, en comparación con GLP-1 nativo.

La numeración es diferente en el listado de secuencias, donde el primer residuo de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 (His) se asigna núm. 1 y el último (Gly) núm. 31. Sin embargo, en la presente descripción seguimos la práctica de numeración establecida en la técnica, como se explicó anteriormente.

Cada uno de los análogos de GLP-1 de los derivados de la invención pueden describirse como referencia i) al número del residuo de aminoácido en el GLP-1(7-37) nativo que corresponde al residuo de aminoácido que se cambia (es decir, la posición correspondiente en el GLP-1 nativo) y ii) al cambio real.

En otras palabras, el análogo de GLP-1 de la invención pueden describirse mediante referencia al péptido GLP-1(7-37) nativo, principalmente como una variante de este en el cual se ha cambiado una cantidad de residuos de aminoácidos cuando se compara con el GLP-1(7-37) nativo (SEQ ID NO: 1). Estos cambios pueden representar, independientemente, una o más sustituciones, adiciones y/o deleciones de aminoácidos.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de la nomenclatura apropiada de los análogos:

El análogo de GLP-1 incorporado en el derivado del Ejemplo 1 en la presente descripción puede referirse como (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K) GLP-1(7-37). Cuando este análogo del Ejemplo 1 se alinea con el GLP-1 nativo, el aminoácido en el posición en el análogo que corresponde, de acuerdo con la alineación, a posición 8 en el GLP-1 nativo es Aib, el aminoácido en el posición en el análogo que corresponde a la posición 22 en el GLP-1 nativo es E, el aminoácido en el posición en el análogo que corresponde a la posición 26 en el GLP-1 nativo es R, el aminoácido en el posición en el análogo que corresponde a la posición 34 en el GLP-1 nativo es R, y el aminoácido en el posición en el análogo que corresponde a la posición 37 en GLP-1 nativo es K. Todos los otros aminoácidos en este análogo son idénticos al aminoácido correspondiente en el GLP-1 nativo.

Como otro ejemplo el análogo de GLP-1 que se incorpora en el derivado del Ejemplo 10 en la presente descripción puede referirse como (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) GLP-1(7-37). Cuando este análogo del Ejemplo 10 se alinea con el GLP-1 nativo, el aminoácido en la posición en el análogo que corresponde, de acuerdo con la alineación, a la

posición 8 en el GLP-1 nativo es Aib, el aminoácido en la posición en el análogo que corresponde, de acuerdo con la alineación, a la posición 22 en el GLP-1 nativo es E, el aminoácido en la posición en el análogo que corresponde, de acuerdo con la alineación, a la posición 26 en el GLP-1 nativo es R, el aminoácido en la posición en el análogo que corresponde, de acuerdo con la alineación, a la posición 34 en el GLP-1 nativo es R, el aminoácido en la posición en el análogo que corresponde a la posición 37 en GLP-1 nativo es P, y después el análogo del Ejemplo 10 incluye una K como el aminoácido C-terminal, que para los propósitos presentes se dice que corresponden a la posición 38 en el GLP-1 nativo. Cada uno de los otros aminoácidos en este análogo es idéntico al aminoácido correspondiente en el GLP-1 nativo.

10 La fórmula general I debe entenderse de manera similar.

Los análogos "que comprenden" determinados cambios especificados pueden comprender otros cambios, cuando se comparan con la SEQ ID NO: 1. En una modalidad particular, el análogo "tiene" los cambios especificados.

15 Como es evidente a partir de lo anterior, los residuos de aminoácidos pueden identificarse mediante su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres maneras son totalmente equivalentes.

20 Las expresiones "una posición equivalente a" o "posición correspondiente" puede usarse para caracterizar el sitio de cambio en una variante de secuencia de GLP-1(7-37) como referencia a una secuencia de referencia tal como GLP-1(7-37) nativo (SEQ ID NO: 1). Las posiciones equivalentes o correspondientes, así como la cantidad de cambios, se deducen fácilmente, por ejemplo mediante simple escritura y a simple vista (inspección visual); y/o puede usarse un programa estándar de alineamiento de proteínas o péptidos, tal como "align" que se basa en un algoritmo de Needleman-Wunsch. Este algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, y el programa de alineamiento de Myers y W. Miller en "Alignments Optimum in Linear Space" CABIOS (aplicaciones informáticas en las biociencias) (1988) 4:11-17. Para el alineamiento, puede usarse la matriz de puntuación predeterminada BLOSUM62 y la matriz de identidad predeterminada, y la penalización para el primer residuo en una interrupción puede fijarse en -12 o preferentemente en -10 y las penalizaciones para residuos adicionales en una interrupción en -2 o preferentemente en -0,5.

30 Un ejemplo de tal alineación se inserta a continuación, en donde la secuencia núm. 1 es el GLP-1 nativo de la SEQ ID NO: 1, y la secuencia núm. 2 es el análogo (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K) de estos (SEQ ID NO: 4):

```
# Secuencias alineadas: 2
# 1: 1
# 2: 2
# Matriz: EBLOSUM62
# Penalización_interrupción: 10,0
# Penalización_extendida: 0,5
#
# Longitud: 32
# Identidad: 26/32 (81,2 %)
# Similitud: 28/32 (87,5 %)
# Interrupciones: 1/32 ( 3,1 %)
# Puntuación: 135,0
```

```
1          1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-    31
          |.|||||:|||||:|.
2          1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRPK    32
```

50 Cuando 6 se añade a los números de posición mostrados en esta alineación (por ejemplo, "1" y "31" en la secuencia 1, y a "1" y "32" en la secuencia 2) se obtiene la numeración de posición como se usa en la presente descripción. Por ejemplo, en la secuencia 1 (que es idéntica a la SEQ ID NO: 1), el aminoácido N terminal (H) tiene número de posición 7, y el aminoácido C terminal (G) tiene el número 37. Con respecto a la secuencia 2, el aminoácido N-terminal (H) tiene el número 7 y el aminoácido C-terminal (K) tiene el número 38.

En el caso de los residuos de aminoácidos específicos o similares con ningún codón de una sola letra (tal como Aib) se incluyen en la secuencia, estos pueden, para los propósitos de alineación, reemplazarse con, por ejemplo, X, como se muestra en la alineación anterior. Si se desea, X puede corregirse después manualmente.

60 Los siguientes son ejemplos no limitantes de lo que puede inferirse de la alineación anterior:

65 Como un ejemplo, puede inferirse que la secuencia 2 tiene 6 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia 1 (específicamente en todas las posiciones donde un punto final ("."), dos puntos (":"), o un guión horizontal ("-") se muestra en la alineación).

Como otro ejemplo puede inferirse que, por ejemplo, la secuencia núm. 2 comprende 38K, ya que tiene una K en la posición que corresponde, de acuerdo con la alineación, a la posición 38 en la secuencia de referencia (secuencia 1, SEQ ID NO: 1).

5 Y de manera similar, todos los otros cambios en la secuencia 2 en comparación con la secuencia 1 pueden deducirse de la alineación.

En lo que sigue, todos los aminoácidos del análogo de GLP-1 de la invención para los cuales no se indica el isómero óptico debe entenderse que significa el isómero L (a menos que se especifique de cualquier otra manera).

10 Los análogos de GLP-1 preferidos de la invención, y para la incorporación en los derivados de GLP-1 de la invención, se describen en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, MODALIDADES ADICIONALES, y AÚN OTRAS MODALIDADES PARTICULARES.

15 Derivados de GLP-1

El término "derivado" como se usa en la presente en el contexto de un análogo de GLP-1 se refiere a un análogo de GLP-1 modificado químicamente en el cual uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al análogo.

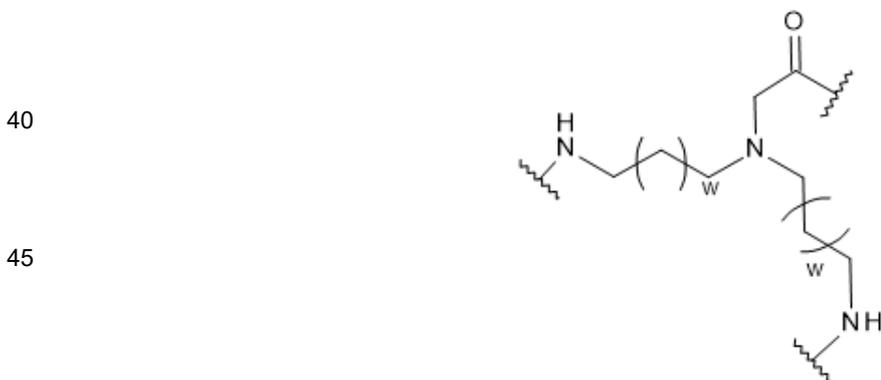
20 El derivado de GLP-1 de la invención es un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula I, como se definió en la sección anterior titulada análogos de GLP-1.

25 El derivado de GLP-1 de la invención comprende un sustituyente en la forma de una cadena lateral que se une al residuo de Lys en la posición 34, 35, 36, 37, o 38 del análogo de GLP-1 (es decir, a Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈ en la Fórmula I).

30 La cadena lateral es capaz de formar complejos no covalentes con albúmina, lo que promueve de esta manera la circulación del derivado con la corriente sanguínea y tienen además el efecto de proteger el tiempo de acción del derivado, debido al hecho de que el complejo del derivado de GLP-1 y la albúmina se desintegra sólo lentamente para liberar el ingrediente farmacéutico activo.

La cadena lateral comprende un enlazador ramificado de la fórmula

35 sustancia química 11:



en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2.

En una modalidad particular donde w es 1, el enlazador ramificado puede referirse como Amino-C3-(Gly(Bis)).

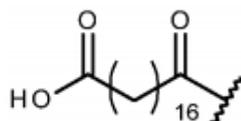
55 La cadena lateral también comprende un 1er y un 2do prolongador seleccionado de

sustancia química 12:



sustancia química 12a:

5

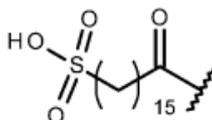


y

10

sustancia química 13:

15



la sustancia química 12 puede referirse como diácido C20 la sustancia química 12a puede referirse como diácido C18. la sustancia química 13 puede referirse como ácido sulfónico C16.

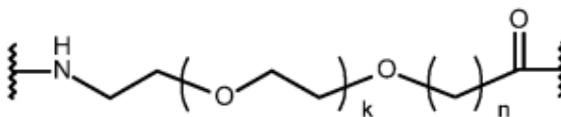
20 El enlazador ramificado es un trirradical, por lo tanto sirve para proporcionar una cadena lateral con una estructura de dos piernas. El extremo -CO del enlazador ramificado se une covalentemente al residuo de Lys en la posición 34, 35, 36, 37, o 38 del análogo de GLP-1, opcionalmente mediante un denominador preenzalador. En cada uno de sus dos extremos -NH el enlazador ramificado se conecta al extremo -CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do denominador poseenzalador, respectivamente.

25

La cadena lateral comprende además al menos un elemento enlazador-1 de

sustancia química 1:

30



35 en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23, y n es un número entero en el intervalo de 1-5.

En una modalidad particular, el elemento enlazador-1 puede formar parte del preenzalador, el 1er poseenzalador, y/o el 2do poseenzalador.

40 En otras modalidades particulares, si el preenzalador está presente comprende el elemento enlazador-1, o si el preenzalador está ausente, cada uno del 1er poseenzalador y el 2do poseenzalador comprende el elemento enlazador-1.

45 En aun otra modalidad particular, la cantidad total de estructuras del elemento enlazador-1 (en toda la molécula de derivado de GLP-1) es al menos dos. En modalidades particulares adicionales, todo el derivado comprende m estructuras del elemento enlazador-1, donde m varía de 2 a 12.

50 Un número de estructuras q del elemento enlazador-1 pueden yuxtaponerse (conectadas mutuamente, en una fila), donde q varía de 1 a 6. El derivado de la invención puede comprender, preferentemente, uno, dos, o tres, tales bloques de estructuras de elemento enlazador-1 yuxtapuestas. Como un ejemplo no limitante, puede haber un bloque de estructuras de elemento enlazador-1 yuxtapuestas en el preenzalador, y uno en cada uno del 1er y 2do poseenzalador.

55 En modalidades particulares, el elemento enlazador-1 representa las siguientes estructuras: ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, abreviado Ado (cuando k=1, y n=1), dPEG4 (cuando k=3, y n=2), dPEG12 (cuando k=11, y n=2), dPEG16 (cuando k=15, y n=2), o dPEG24 (cuando k=23, y n=2).

60 Puede incorporarse un número de elementos enlazadores adicionales en los derivados de la invención (posiblemente en más copias), tal como el elemento enlazador-2 (la sustancia química 2, referido además como épsilon Lys, abreviado eps-Lys), el elemento enlazador-3 (la sustancia química 3, también denominado como ácido tranexámico, abreviado Trx), el elemento enlazador-4 (la sustancia química 4, también denominado como gamma Glu, abreviado gGlu), el elemento enlazador-5 (la sustancia química 5, también denominado como 4-amino ácido butanoico, abreviado Abu) y/o el elemento enlazador-6 (la sustancia química 6, también denominado como serina, abreviado Ser).

65 En una modalidad, un preenzalador se incorpora en el derivado de la invención, lo que significa que el enlazador ramificado se une al análogo de GLP-1 a través de tal preenzalador.

En otra modalidad, no se incorpora un preenzalizador en el derivado de la invención, lo que significa que el enlazador ramificado se une directamente al residuo de Lys en la posición 34, 35, 36, 37, o 38 del análogo de GLP-1.

Los derivados preferidos de GLP-1, por ejemplo, algunas con combinaciones particulares de elementos enlazadores en las diversas partes enlazadoras (preenzalizador, 1er y 2do poseenzalizador), se describen en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, MODALIDADES PARTICULARES ADICIONALES, y AÚN OTRAS MODALIDADES PARTICULARES.

En una modalidad particular todas las conexiones entre los diversos elementos enlazadores, el análogo de GLP-1, el 1er y 2do prolongador y el enlazador ramificado son enlaces amida.

Cada uno de los derivados específicos de GLP-1 de los Ejemplos 1-32 son los derivados de GLP-1 particularmente preferidos de la invención, junto con sus sales, amidas o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Como se explicó anteriormente, la cadena lateral de los derivados de GLP-1 y los compuestos de la fórmula II (intermedios de cadena lateral) de la invención pueden referirse como ramificados, con dos piernas.

En una modalidad particular, las dos piernas son similares, preferentemente sustancialmente idénticas o con la máxima preferencia, idénticas.

En otra modalidad particular, el 1er y 2do prolongador, son similares, preferentemente sustancialmente idénticas, o, con la máxima preferencia, idénticas.

Aún en una modalidad particular adicional, el 1er y 2do poseenzalizador son similares, preferentemente sustancialmente idénticos o con la máxima preferencia idénticos.

El término "sustancialmente idénticos" incluye diferencias de identidad que son debidas a la formación de una o más ésteres y/o amidas; preferentemente la formación de una o más ésteres de metilo y amidas simples; con mayor preferencia la formación de no más de dos ésteres de metilo, y/o amidas simples; o incluso con la máxima preferencia la formación de no más de un éster de metilo, y/o amida simple.

En el contexto de los compuestos sustancia química tales como prolongadores y poseenzaladores, la similitud y/o identidad pueden determinarse mediante el uso de cualquier programa informático adecuado y/o algoritmo conocido en la técnica.

Por ejemplo, la similitud de dos prolongadores, dos poseenzaladores, o de las dos ramificaciones o piernas en su totalidad (que consiste en prolongador más poseenzalador) puede determinarse adecuadamente mediante el uso de huellas moleculares, que se refiere a un método matemático para representar una estructura sustancia química (ver por ejemplo, Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger y Thomas Engel (Eds), Wiley-VCH Verlag, 2003).

Los ejemplos de huellas adecuadas incluyen, sin limitación, huellas UNITY, huellas MDL y/o huellas ECFP, tales como huellas ECFP_6 (ECFP significa huellas de conectividad extendida).

En modalidades particulares, las dos porciones de prolongación, los dos conectores, y/o las dos cadenas laterales completas se representan como a) huellas ECFP_6; b) huellas UNITY; y/o c) huellas MDL.

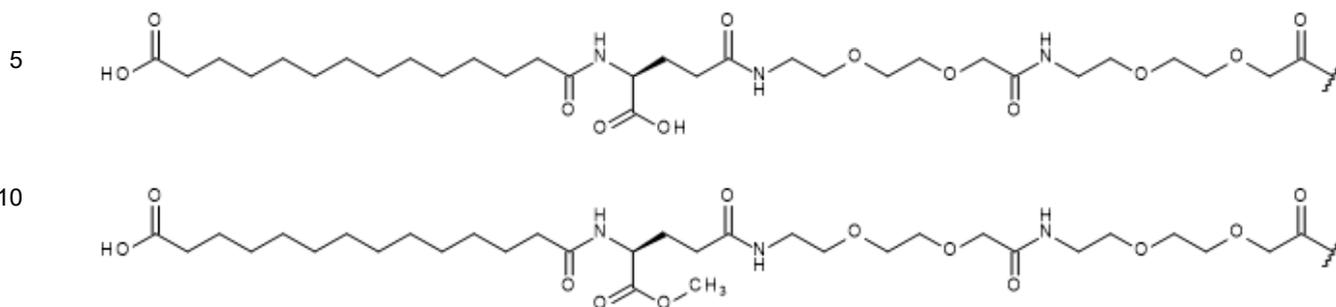
El coeficiente de Tanimoto se usa preferentemente para calcular la similitud de las dos huellas, se usa ya sea a), b), o c).

En modalidades particulares, se usa ya sea a), b) o c), las dos porciones de prolongación, los dos conectores, y/o las dos cadenas laterales completas, respectivamente, tienen una similitud de al menos 0,5 (50 %); preferentemente al menos 0,6 (60 %); con mayor preferencia al menos 0,7 (70 %), o al menos 0,8 (80 %); incluso con mayor preferencia al menos 0,9 (90 %); o con la máxima preferencia al menos 0,99 (99 %), tal como una similitud de 1,0 (100 %).

Las huellas UNITY pueden calcularse mediante el uso del programa SYBYL (disponible de Tripos, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144-2319 Estados Unidos). Las huellas ECFP_6 y MDL pueden calcularse mediante el uso del programa Pipeline Pilot (disponible de Accelrys Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, Estados Unidos).

Para más detalles, ver por ejemplo J. Chem Inf. Model. 2008, 48, 542-549; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178; J. Med. sustancia química 2004, 47, 2743-2749; J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754; así como también SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide, marzo de 2008, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008 - ambos de Accelrys Software Inc., San Diego, Estados Unidos y las guías http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf y http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf.

Un ejemplo de un cálculo de similitud se inserta a continuación en la presente descripción, en el cual una cadena lateral completa conocida de un derivado de GLP-1 conocido se comparó con un éster de metilo de este:



Mediante el uso de a) las huellas ECFP_6 la similitud es 0,798, mediante el uso de b) las huellas UNITY la similitud es 0,957; y mediante el uso de las huellas MDL la similitud es 0,905.

En el caso de dos cadenas laterales idénticas (porciones de unión a albúmina) el derivado puede designarse como simétrico.

En modalidades particulares el coeficiente de similitud es al menos 0,80, preferentemente al menos 0,85, con mayor preferencia al menos 0,90, aún con mayor preferencia al menos 0,95, o con la máxima preferencia al menos 0,99.

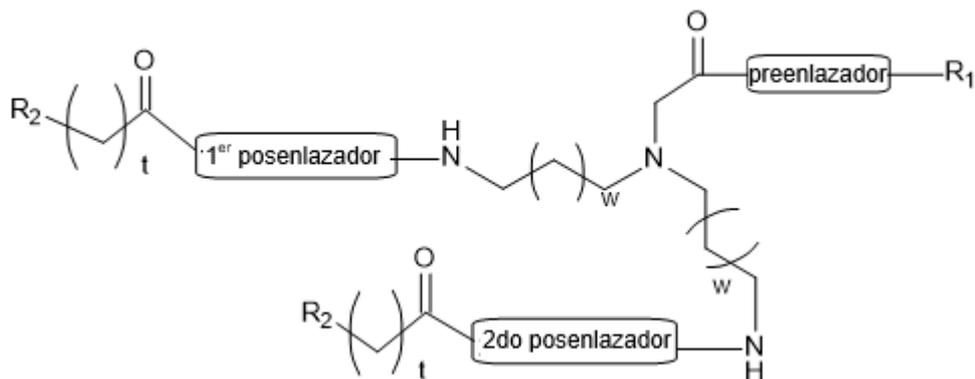
Los derivados y compuestos de la fórmula II (intermedios de cadena lateral) de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas que tienen la misma fórmula molecular y la secuencia de átomos unidos, pero que difieren solo en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio. El estereoisomerismo de los derivados ejemplificados y compuestos de la fórmula II de la invención se indica en la sección experimental, en los nombres así como también en las estructuras, con el uso de la nomenclatura estándar. A menos que se establezca de cualquier otra manera la invención se refiere a todas las formas estereoisoméricas del derivado/compuesto de la fórmula II reivindicado.

La concentración plasmática de los derivados de GLP-1 de la invención puede determinarse mediante el uso de cualquier método adecuado. Por ejemplo, puede usarse LC-MS (Espectroscopía de Masas acoplada a Cromatografía Líquida), o inmunoensayos tales como RIA (Radio Inmuno Ensayo), ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente ligado a Enzimas) y LOCI (Inmunoensayo de Canalización de Oxígeno de Luminiscencia). Los protocolos generales para ensayos RIA y ELISA adecuados se encuentran en, por ejemplo, el documento WO 2009/030738 en las páginas 116-118. Un ensayo preferido es el ensayo LOCI, donde LOCI se refiere al Inmunoensayo de Luminiscencia de Canalización de Oxígeno, que se describe generalmente para la determinación de insulina por Poulsen y Jensen in Journal of Biomolecular Screening 2007, vol. 12, p. 240-247. Las perlas donantes se recubrieron con estreptavidina, mientras que las perlas aceptoras se conjugaron con un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo medio/C-terminal del péptido. Otro anticuerpo monoclonal, específico para el N-terminal, se biotiniló. Los tres reactivos se combinaron con el analito y formaron un inmunocomplejo de dos sitios. La iluminación del complejo liberó átomos de oxígeno singlete de las perlas donantes, que se canalizaron en las esferas aceptoras y desencadenaron la quimioluminiscencia que se midió en un lector de placas Envision. La cantidad de luz fue proporcional a la concentración del compuesto.

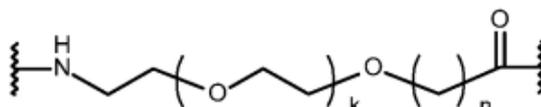
Los derivados de GLP-1 y los análogos de la invención tienen actividad de GLP-1. Este término se refiere a la capacidad de unirse al receptor de GLP-1 e iniciar una vía de transducción de señales que da como resultado la acción insulínica u otros efectos fisiológicos como se conoce en la técnica. Por ejemplo, los análogos y derivados de la invención pueden probarse para determinar la actividad de GLP-1 mediante el uso de los ensayos descritos en los Ejemplos 33, 34 y/o 36 en la presente descripción.

Productos intermedios de cadena lateral

En la presente descripción también se describe un compuesto de la fórmula II:



en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2, t es 15, 16, o 18, R1 es -OH o un grupo de activación adecuado, R2 es -COOH, -SO₃H, un grupo de protección adecuado para -COOH, o un grupo de protección adecuado para -SO₃H, El preenzador es opcional; cuyo compuesto comprende al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23, y n es un número entero en el intervalo de 1-5; con la condición de que si el preenzador está presente este comprende un elemento enlazador-1 y R₁ está unido al grupo -CO del mismo o si el preenzador está ausente, cada uno del 1er posenzador y el 2do posenzador comprende un elemento enlazador-1, y R₁ se une al grupo -CO que se muestra en el lado izquierdo del preenzador en la fórmula II; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

Este compuesto es un producto intermedio en el sentido que constituye la parte no peptídica (o la parte de cadena lateral) del derivado de GLP-1 de la invención.

La parte de cadena lateral de los derivados de GLP-1 de la invención puede prepararse y unirse a la parte peptídica de estos como se describe en la parte experimental, paso a paso directamente sobre soporte sólido durante la síntesis del péptido.

Alternativamente, la parte de cadena lateral puede prepararse directamente sobre soporte sólido y subsecuentemente unirse a la parte peptídica mediante el uso de grupos de activación y de protección apropiados. Como un ejemplo no limitante, la parte de cadena lateral de la sustancia química 98 del derivado del Ejemplo 11 (la sustancia química 31) puede prepararse sobre resina de 2-colorotritilo mediante el acoplamiento de ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (2 equivalentes) en diclorometano/N-metil pirrolidina (1:1) mediante el uso de diisopropiletilamina (6 equivalentes) como el primer residuo. La resina se lava luego con diclorometano/metanol/diisopropiletilamina (85:10:5) dos veces, diclorometano, N-metilpirrolidona. Luego se elimina el grupo Fmoc mediante tratamiento con piperidina al 20 % en N-metilpirrolidona (dos tratamientos cada uno durante cuatro minutos). Subsecuentemente la resina se lava con NMP, DCM tres veces cada una y otro acoplamiento de ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (8 equivalentes) en N-metilpirrolidona mediante el uso de diisopropilcarbodiimida, colidina, y OxyMapure® (cada uno 8 equivalentes). Subsecuentemente la resina se lava con NMP, DCM tres veces cada una y el grupo Fmoc se elimina como se describió anteriormente. Los siguientes bloques de construcción pueden entonces acoplarse mediante el uso del ciclo repetitivo de acoplamiento, lavado, eliminación de Fmoc y lavado; N,N-bis(N'-Fmoc-3-aminopropil)-glicina potasio hemisulfato, ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, Fmoc-Glu-OTBu, ácido Fmoc-tranexámico, y ácido icosanodioico mono-terc-butil éster. La parte bruta de cadena lateral puede liberarse después de la resina mediante el uso de trifluoroetanol/diclorometano (20:80) y concentrarse hasta sequedad *al vacío*. Si se desea la parte de cadena lateral puede purificarse mediante el uso de cromatografía rápida como se conoce en la técnica. La parte de cadena lateral protegida con terc-butilo (1,25 equivalentes) puede activarse después para acoplarse a la parte peptídica del compuesto del Ejemplo 11 (1,0 equivalente) de interés al disolver la parte de cadena lateral en dimetilformamida:tetrahidrofurano (1:1). Después se agrega O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (1,4 equivalentes) seguido por diisopropiletilamida (2,5 equivalentes) y se agitó durante 1 h. La parte peptídica (1,0 equivalente) se disuelve en 200mM de Na₂CO₃(ac)/tetrahidrofurano (5:2) pH 10,6. El éster OSuc preparado anteriormente de la parte de cadena lateral se añade en forma de gotas al péptido disuelto bajo agitación y el pH se mantiene a 10,6-10,8 con NaOH 1N. Se deja reaccionar 1 h. El pH se disminuye hasta el punto isoeléctrico del conjugado péptido-cadena lateral y el precipitado se centrifuga. El precipitado seco se trata con ácido

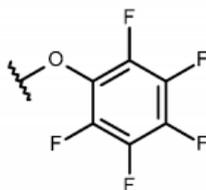
trifluoroacético/agua (95:5) durante 30 min y se vierte en éter de dietilo. El producto finalizado se aísla mediante centrifugación.

5 Alternativamente, la parte de cadena lateral puede prepararse mediante sustancia química en fase de solución y subsecuentemente unirse a la parte peptídica mediante el uso de grupos de activación y protección adecuados tales como los descritos a continuación.

10 Alternativamente, la parte de cadena lateral puede unirse en varias etapas mediante el uso de grupos de protección adecuados. Como un ejemplo no limitante, el enlazador ramificado de la sustancia química 11 y el preenzalador, unidos entre sí con enlaces amida y grupos de protección adecuados, pueden unirse a un grupo épsilon amino de lisina de la parte peptídica formando un enlace amida, mediante el uso de un grupo de activación adecuado tal como un éster activo. Subsecuentemente el 1er y 2do poseenzalador y el 1er y 2do prolongador de la sustancia química 12, unidos entre sí con enlaces amida y grupos de protección adecuados, pueden unirse a los grupos amino distales del enlazador ramificado de la sustancia química 11.

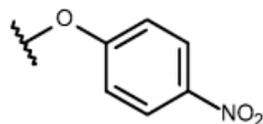
15 Los ejemplos no limitantes de los grupos funcionales R₁ son -OH y otros grupos de activación adecuados, por ejemplo, sin limitación, grupos de activación en la forma de grupos salientes adecuados, por ejemplo, sin limitación, grupos salientes adecuados que forman un éster activo junto con un grupo carbonilo (tal como el grupo carbonilo proximal) del preenzalador, tal como, sin limitación:

20 sustancia química 120:



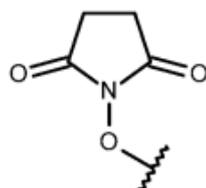
30 que también se puede designar -OPfp (2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi),

35 sustancia química 121:



45 que también se puede designar -OPnp (4-nitrofenoxi), y

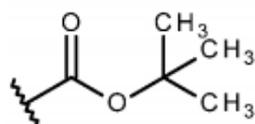
50 sustancia química 122:



60 que también se puede designar -OSuc ((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi), y similares. Otros grupos de activación adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, sin limitación, de acuerdo con la enseñanza de M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", 2da ed., Springer Verlag, 1993.

65 Ejemplos no limitantes de los grupos funcionales R₂ son -COOH, -SO₃H, y grupos protectores adecuados de ácido carboxílico o ácido sulfónico, por ejemplo, sin limitación, ésteres no reactivos adecuados o ésteres sulfónicos, tales como, sin limitación:

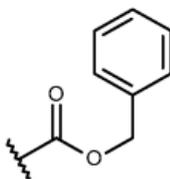
70 sustancia química 123



que también se puede designar -COOtBu (terc-butoxicarbonilo),

sustancia química 124:

5

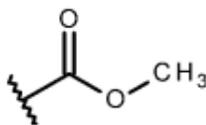


10

que también se puede designar -COOBz (benciloxicarbonilo),

sustancia química 125:

15

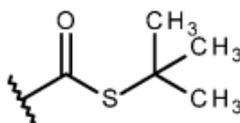


20

que también se puede designar -COOMe (metoxicarbonilo),

sustancia química 126:

25

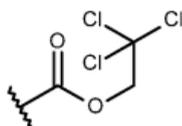


30

que también se puede designar -COSC(CH₃)₃ (terc-butilsulfanilo),

sustancia química 127:

35

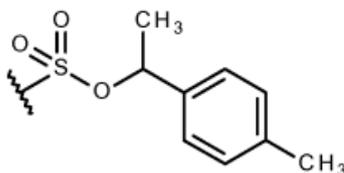


40

que también se puede designar -COCH₂CCl₃ (2, 2, 2-tricloroetoxicarbonilo), y

sustancia química 128:

45



50

que también se puede designar -SO₃CH(CH₃)C₇H₇ (1-(p-tolil)etoxisulfonil), y similares. Otros ésteres no reactivos adecuados, ésteres sulfónicos, y otros grupos protectores de ácido carboxílico o ácido sulfónico pueden seleccionarse, por ejemplo, sin limitación, de acuerdo con la enseñanza de P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., John Wiley & Sons, Inc, 2007.

55

En una modalidad del compuesto intermedio de cadena lateral, el 1er y el 2do posenlazador cada uno comprende s veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos un elemento enlazador adicional seleccionado del elemento enlazador-2 de la sustancia química 2, el elemento enlazador-3 de la sustancia química 3, el elemento enlazador-4 de la sustancia química 4, el elemento enlazador-5 de la sustancia química 5, y el elemento enlazador-6 de la sustancia química 6; en donde en la sustancia química 4 el grupo de ácido libre (-COOH) se sustituye con R₃, en la sustancia química 2 el grupo amino libre (-NH₂) se sustituye con R₅, y en la sustancia química 6 el grupo hidroxilo libre (-OH) se sustituye con R₄, en donde R₃ es -COOH o un grupo de protección adecuado para un grupo de ácido carboxílico; R₄ es -OH o un grupo de protección adecuado para un grupo hidroxilo; y R₅ es -NH₂ o un grupo de protección adecuado para un grupo amino.

65

Los ejemplos no limitantes de los grupos funcionales R₃ son -COOH y grupos de protección adecuados para los grupos de ácido carboxílico, por ejemplo, sin limitación, grupos de éster adecuados, tales como, sin limitación, -COOtBu (sustancia química 123), -COOBz (sustancia química 124), -COOMe (sustancia química 125), -COSC(CH₃)₃ (sustancia química 126), y -COCH₂CCl₃ (sustancia química 127), y similares. Otros ésteres adecuados, y grupos de protección para grupos de ácido carboxílico pueden seleccionarse, por ejemplo, sin limitación, de acuerdo con la enseñanza de P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., John Wiley & Sons, Inc, 2007.

Los ejemplos no limitantes de los grupos funcionales R₄ son -OH y grupos de protección adecuados para grupos hidroxí, por ejemplo, sin limitación, grupos éter adecuados o grupos ésteres adecuados, tales como, sin limitación:

sustancia química 129:



que también se puede designar como -OtBu (terc-butoxi),

sustancia química 130:



que también se puede designar como -OCH₂OCH₃ (metoximetoxi),

sustancia química 131:



que también se puede designar como tetrahidropirano-2-iloxi,

sustancia química 132:



que también se puede designar como -OCH₂CHCH₂ (éter de alilo),

sustancia química 133:



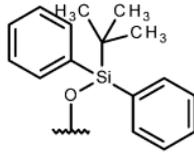
que también se puede designar como -OBz (benciloxi),

sustancia química 134:



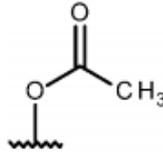
que también se puede designar como -Osi(CH₃)₂C(CH₃)₃ (terc. butildimetilsilil éter),

sustancia química 135:



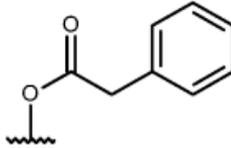
que también se puede designar como $-\text{Osi}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (terc. butildifenilsilil éter),

sustancia química 136:



que también se puede designar como $-\text{OCOCH}_3$ (éster de ácido acético), y

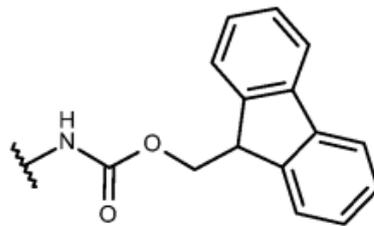
sustancia química 137:



que también se puede designar como $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$ (éster de ácido benzoico), y similares. Otros éteres adecuados, ésteres y otros grupos de protección adecuados para los grupos hidroxilo pueden seleccionarse, por ejemplo, sin limitación, de acuerdo con la enseñanza de P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., John Wiley & Sons, Inc, 2007.

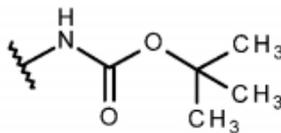
Los ejemplos no limitantes de los grupos funcionales R_5 son $-\text{NH}_2$ y grupos de protección adecuados para grupos amino, por ejemplo, sin limitación, carbamatos adecuados, tales como, sin limitación:

sustancia química 138:



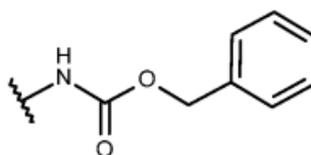
que también se puede designar como $-\text{NHFmoc}$ (9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino),

sustancia química 139:



que también se puede designar como $-\text{NHBoc}$ (terc-butoxicarbonilamino), y

sustancia química 140:



que también se puede designar como -NHCbz (benciloxicarbonilamino), y similares. Otros carbamatos adecuados y otros grupos de protección para grupos amino pueden seleccionarse, por ejemplo, sin limitación, de acuerdo con la enseñanza de P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., John Wiley & Sons, Inc, 2007.

5 Un número de compuestos intermedios de cadena lateral particulares se describen en la sección titulada MODALIDADES PARTICULARES.

10 De particular interés están los compuestos intermedios de cadena lateral de la sustancia química 90 a la sustancia química 116 enumerados en la Tabla A a continuación. Tenga en cuenta que la Tabla A se refiere a la Tabla B a continuación para la definición de la estructura del 1er posenzador, el 2do posenzador y el preenzador. La Tabla A muestra además el núm. de la sustancia química del derivado de GLP-1 particular de la invención que incorpora el compuesto intermedio de cadena lateral particular.

15 Tabla A: Algunos compuestos intermedios de cadena lateral específicos

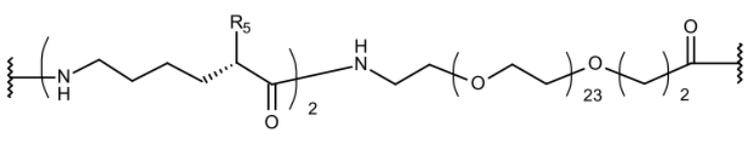
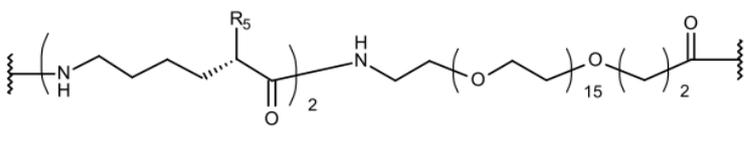
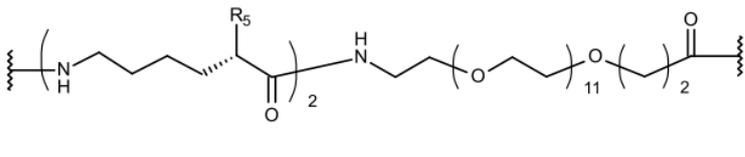
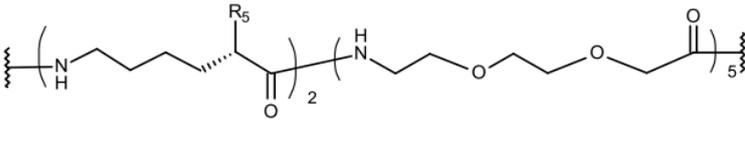
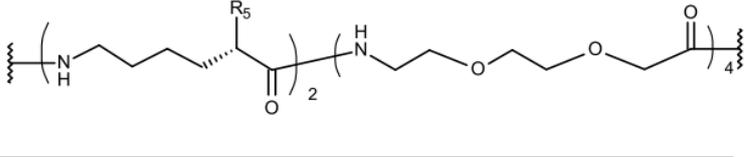
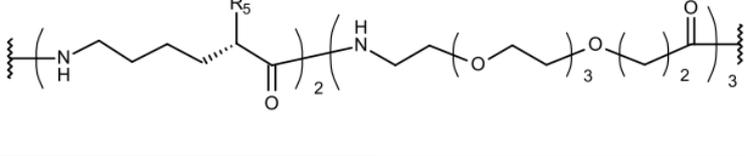
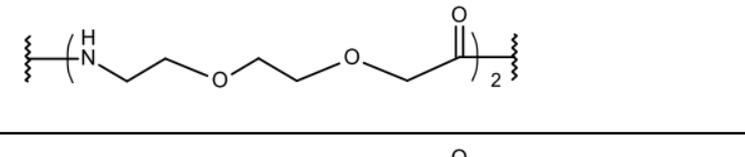
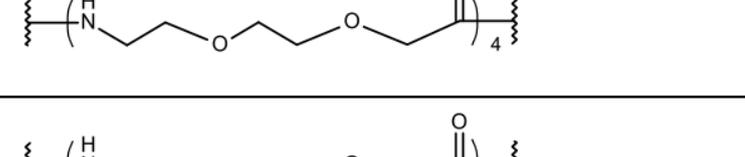
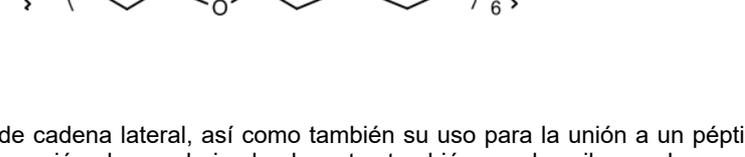
sustancia química intermedia núm.	sustancia química del Derivado correspondiente núm.	t	1er posenzador y 2do posenzador	preenzador
sustancia química 90	sustancia química 21	18	sustancia química 80	
sustancia química 91	sustancia química 22	18	sustancia química 81	
sustancia química 92.	sustancia química 23 sustancia química 30	18	sustancia química 63	
sustancia química 93	sustancia química 25	18	sustancia química 82	
sustancia química 94	sustancia química 26	18	sustancia química 77	
sustancia química 95	sustancia química 27	18	sustancia química 78	
sustancia química 96	sustancia química 28	18	sustancia química 79	
sustancia química 97	sustancia química 29	15	sustancia química 69	
sustancia química 98	sustancia química 31	18	sustancia química 65	sustancia química 83
sustancia química 99	sustancia química 32	18	sustancia química 66	sustancia química 84
sustancia química 100	sustancia química 33 sustancia química 50 sustancia química 51 sustancia química 52	18	sustancia química 60	sustancia química 85
sustancia química 101	sustancia química 34	15	sustancia química 76	
sustancia química 102	sustancia química 35	15	sustancia química 74	
sustancia química 103	sustancia química 36	15	sustancia química 73	
sustancia química 104	sustancia química 37	15	sustancia química 72	
sustancia química 105	sustancia química 38	15	sustancia química 71	
sustancia química 106	sustancia química 39	15	sustancia química 70	
sustancia química 107	sustancia química 40	15	sustancia química 69	
sustancia química 108	sustancia química 41	15	sustancia química 68	
sustancia química 109	sustancia química 42	15	sustancia química 65	
sustancia química 110	sustancia química 43	15	sustancia química 64	
sustancia química 111	sustancia química 44	18	sustancia química 63	
sustancia química 112	sustancia química 45	18	sustancia química 61	sustancia química 85
sustancia química 113	sustancia química 46	18	sustancia química 62	sustancia química 85
sustancia química 114	sustancia química 47	18	sustancia química 60	sustancia química 84

5	sustancia 115	química	sustancia química 48	16	sustancia química 67	
	sustancia 116	química	sustancia química 49	16	sustancia química 62	sustancia química 84

Tabla B: Combinaciones de elementos enlazadores

Elemento enlazador	Designación	Estructura
10 sustancia química 60	Trx-gGlu	
15 sustancia química 61	Trx-gGlu-Ser	
20 sustancia química 62	gGlu	
25 sustancia química 63	Trx-gGlu-6xAdo	
30 sustancia química 64	Trx-gGlu-5xAdo	
35 sustancia química 65	Trx-gGlu-4xAdo	
40 sustancia química 66	Trx-gGlu-2xAdo	

5	sustancia química 67	gGlu-4xAdo	
10	sustancia química 68	Abu-Trx-gGlu-6xAdo	
15	sustancia química 69	Abu-Trx-gGlu-5xAdo	
20	sustancia química 70	Abu-Trx-gGlu-4xAdo	
25	sustancia química 71	Abu-gGlu-6xAdo	
30	sustancia química 72	Abu-gGlu-5xAdo	
35			
40	sustancia química 73	Abu-gGlu-4xAdo	
45			
50	sustancia química 74	Abu-2xeps-Lys-6xado	
55	sustancia química 75	Abu-2xeps-Lys-5xado	
60	sustancia química 76	Abu-2xeps-Lys-4xado	
65			

5	sustancia química 77	2xeps-Lis-dPEG24	
10	sustancia química 78	2xeps-Lys-dPEG16	
15	sustancia química 79	2xeps-Lys-dPEG12	
20	sustancia química 80	2xeps-Lys-5xAdo	
25	sustancia química 81	2xeps-Lys-4xAdo	
30	sustancia química 82	2xeps-Lys-3xdPEG4	
40	sustancia química 83	2xAdo	
45	sustancia química 84	4xAdo	
50	sustancia química 85	6xAdo	

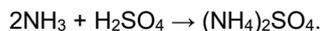
La preparación del compuesto intermedio de cadena lateral, así como también su uso para la unión a un péptido o proteína biológicamente activo bajo la formación de un derivado de este, también se describe en la presente descripción. Se describieron anteriormente los ejemplos no limitantes de cómo esto puede hacerse. En la sección titulada "modalidades particulares" se describen modalidades particulares adicionales.

En algunas modalidades el compuesto intermedio de cadena lateral es capaz de formar complejos no covalentes con albúmina. En algunas modalidades, cuando se une a un péptido o proteína biológicamente activo este efecto se transfiere al derivado de péptido o proteína final que en consecuencia exhibe una duración prolongada de la acción in vivo.

Sal, amida o éster aceptable farmacéuticamente

Los análogos, derivados y los compuestos intermedios de cadena lateral que se describen en la presente descripción pueden estar en la forma de una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable.

5 Las sales se forman, por ejemplo, mediante una reacción sustancia química entre una base y un ácido, por ejemplo:



10 La sal puede ser una sal básica, una sal ácida, o puede ser otro tipo de sal (es decir una sal neutra). Las sales básicas producen iones hidróxido y las sales ácidas iones hidronio en agua.

15 Las sales de los derivados de la invención pueden formarse con cationes o aniones añadidos entre grupos aniónicos o catiónicos, respectivamente. Estos grupos pueden ubicarse en la porción peptídica, y/o en la cadena lateral de los derivados de la invención.

20 Los ejemplos no limitantes de los grupos aniónicos de los derivados de la invención incluyen grupos carboxílicos libres en la cadena lateral, si los hay, así como también en la porción peptídica. La porción peptídica frecuentemente incluye un grupo de ácido carboxílico libre en el C-terminal y puede incluir, además, grupos carboxílicos libres en los residuos aminoácidos internos tales como Asp y Glu.

25 Los ejemplos no limitantes de grupos catiónicos en la porción peptídica incluyen el grupo amino libre en el N-terminal, si está presente, así como también cualquier grupo amino libre de residuos aminoácidos básicos internos tales como His, Arg y Lys.

El éster de los derivados de la invención pueden formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un grupo de ácido carboxílico libre con un alcohol o un fenol, que conduce reemplazo de al menos un grupo hidroxilo por un grupo alcoxi o ariloxi.

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

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

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

45 En una modalidad particular, el péptido o derivado está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad particular, el derivado está en la forma de una amida farmacéuticamente aceptable, preferentemente con un grupo amida en el C-terminal del péptido. Aún en una modalidad particular adicional, el péptido o derivado está en la forma de un éster farmacéuticamente aceptable.

Propiedades funcionales

50 En una modalidad particular los derivados de la invención tienen una vida media muy larga y al mismo tiempo una potencia muy buena in vitro e in vivo, lo que los hace potencialmente adecuados para la administración una vez al mes.

55 Por lo tanto, en un primer aspecto funcional, los derivados de la invención tienen una buena potencia. Además, o alternativamente, en un segundo aspecto, se unen muy bien al receptor de GLP-1, por ejemplo, a una concentración alta de albúmina. Preferentemente son agonistas completos del receptor de GLP-1 como se refleja por su capacidad de unirse fuertemente al receptor de GLP-1 combinado con la capacidad para activar el receptor. Además, o alternativamente, en un tercer aspecto funcional, tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas.
Actividad biológica - potencia in vitro

60 El análogo de GLP-1 del derivado de la invención es un ejemplo no limitante de un péptido o proteína biológicamente activo.

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

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

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

5 Por ejemplo, la respuesta del receptor de GLP-1 humano puede medirse en un ensayo de gen reportero, por ejemplo en una línea de células BHK transfectadas establemente que expresan el receptor de GLP-1 humano y contienen el ADN para el elemento de respuesta a AMPc (CRE) acoplado a un promotor y al gen para la luciferasa de luciérnaga (CRE luciferasa). Cuando el AMPc se produce como resultado de la activación del receptor de GLP-1 esto a su vez
10 da como resultado que la luciferasa se exprese. La luciferasa puede determinarse mediante la adición de luciferina, que es convertida a oxiluciferina por la enzima y produce bioluminiscencia, que se mide y es una medida de la potencia in vitro. Un ejemplo no limitante de tal ensayo se describe en el Ejemplo 33.

El término concentración eficaz semimáxima (EC_{50}) generalmente se refiere a la concentración que induce la mitad de una respuesta entre el valor inicial y el máximo, en referencia a la curva de respuesta a dosis. EC_{50} se usa como una
15 medida de la potencia de un compuesto y representa la concentración donde se observa el 50 % de su efecto máximo.

La potencia in vitro de los derivados de la invención puede determinarse como se describió anteriormente y determinarse la EC_{50} del derivado en cuestión. A menor valor de la EC_{50} , mejor la potencia.

20 En una modalidad particular, los derivados de la invención son muy potentes, a pesar del hecho de que tienen vidas medias muy largas. En una modalidad particular, el derivado de la invención tiene una potencia in vitro determinada mediante el uso del método del Ejemplo 33 correspondiente a una EC_{50} de o inferior a 300 pM.

Se describen modalidades particulares adicionales en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, Modalidades particulares adicionales y Aún otras modalidades particulares adicionales.
25

Actividad biológica -farmacología in vivo

30 En otra modalidad particular los derivados de la invención así como también los análogos de GLP-1 constituyentes como tal son potentes in vivo, los que pueden determinarse como se conoce en la técnica en cualquier modelo animal adecuado, así como también en ensayos clínicos.

La rata Sprague Dawley es un ejemplo de un modelo animal adecuado, y el efecto agudo en la ingesta de alimentos y/o el peso corporal puede determinarse en tales ratas in vivo, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 36. En
35 una modalidad particular se observa un efecto agudo de los derivados de la invención sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal a las 48 horas después de la administración.

Se describen modalidades particulares adicionales en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, Modalidades particulares adicionales y Aún otras modalidades particulares adicionales.
40

Actividad biológica - unión al receptor in vitro

45 De conformidad con el segundo aspecto funcional, los derivados de la invención, así como también los análogos de GLP-1 constituyentes, como tal se unen muy bien al receptor de GLP-1, por ejemplo, a una alta concentración de albúmina. Esto puede determinarse como se describe en el Ejemplo 34.

Generalmente, la unión al receptor de GLP-1 a baja concentración de albúmina debería ser tan buena como sea posible, correspondiente a un bajo valor de IC_{50} .

50 El valor de IC_{50} a alta concentración de albúmina refleja la influencia de la albúmina de suero sobre la unión del derivado al receptor de GLP-1. Como se conoce, los derivados de GLP-1 pueden unirse a la albúmina de suero y si este es el caso entonces el valor de IC_{50} en albúmina de suero alta será mayor que el valor de IC_{50} en albúmina baja. Un valor de IC_{50} aumentado en albúmina de suero alta representa una reducción de la unión al receptor de GLP-1 provocada por la unión de la albúmina de suero que compite con la unión al receptor de GLP-1.
55

En una modalidad particular, los derivados de la invención se unen muy bien al receptor de GLP-1 a una baja concentración de albúmina, pero también se unen muy bien a una alta concentración de albúmina.

60 Como un ejemplo, en una modalidad particular, la afinidad de unión al receptor de GLP-1 (IC_{50}) de los derivados de la invención en presencia de 2,0 % de HSA (albúmina alta) es de 300 nM o menor.

Se describen modalidades particulares adicionales en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, Modalidades particulares adicionales y Aún otras modalidades particulares adicionales.

65 Perfil farmacocinético

De acuerdo con el tercer aspecto funcional, los derivados de la invención tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas tal como un mayor tiempo de vida media terminal, y/o aclaramiento disminuido.

5 El aumento de la vida media terminal y/o la disminución del aclaramiento significa que el compuesto en cuestión se elimina de manera más lenta del cuerpo. Para los derivados de la invención esto implica una duración extendida del efecto farmacológico.

10 Las propiedades farmacocinéticas de los derivados de la invención pueden determinarse de manera adecuada in vivo en estudios farmacocinéticos (PK). Tales estudios se realizan para evaluar cómo los compuestos farmacéuticos se absorben, distribuyen, y eliminan en el cuerpo, y cómo estos procesos afectan la concentración del compuesto en el cuerpo, en el transcurso del tiempo.

15 En el descubrimiento y la fase preclínica del desarrollo farmacéutico de fármacos, los modelos animales tales como el ratón, rata, mono, perro, o cerdo, pueden usarse para realizar esta caracterización. Cualquiera de estos modelos puede usarse para probar las propiedades farmacocinéticas de los derivados de la invención.

20 En tales estudios, los animales típicamente son administrados con una dosis única del fármaco, por vía intravenosa (i.v.), por vía subcutánea (s.c.), o por vía oral (p.o.) en una formulación relevante. Se extraen las muestras de sangre en puntos de tiempo predefinidos después de la dosificación, y las muestras se analizan para determinar la concentración del fármaco con un ensayo cuantitativo adecuado. Sobre la base de estas mediciones, los perfiles de concentración plasmática en el tiempo para el compuesto de estudio se grafican y se realiza el denominado análisis farmacocinético no compartimental de los datos.

25 Para la mayoría de los compuestos, la parte terminal de los perfiles de concentración en plasma será lineal cuando se obtienen en un gráfico semi-logarítmico, lo que refleja que después de la absorción inicial y la distribución, el fármaco se elimina del cuerpo a una tasa fraccionaria constante. La tasa (λ_z) es igual a menos la pendiente de la parte terminal de la gráfica. A partir de esta tasa, también puede calcularse un tiempo de vida media terminal, como $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ (véase, por ejemplo, Johan Gabrielsson y Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts & Applications, 3ra Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm (2000)).

30 La eliminación puede determinarse después de una administración i.v. y se define como la dosis (D) dividida por el área bajo la curva (AUC) en el perfil de concentración plasmática en el tiempo (Rowland, M y Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 3^{ra} edición, 1995 Williams Wilkins).

35 El cálculo de la vida media terminal y/o el aclaramiento es relevante para la evaluación de regímenes de dosificación y un parámetro importante en el desarrollo de fármacos, en la evaluación de nuevos compuestos farmacológicos.

Perfil farmacocinético - vida media in vivo en minicerdos

40 De acuerdo con el tercer aspecto funcional, los derivados de la invención tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas.

45 En una modalidad particular, las propiedades farmacocinéticas pueden determinarse como la vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en minicerdos después de la administración i.v., por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 35 en la presente descripción.

50 En una modalidad particular los derivados de la invención tienen una excelente vida media terminal en los minicerdos lo cual los hace adecuados para la administración una vez al mes. En una modalidad particular, la vida media terminal de los derivados de la invención en los minicerdos después de la administración i.v. es de al menos 100 horas.

Se describen modalidades particulares adicionales en las secciones tituladas MODALIDADES PARTICULARES, Modalidades particulares adicionales y Aún otras modalidades particulares adicionales.

Procesos de producción

55 La producción de péptidos tipo GLP-1 (7-37) y análogos de GLP-1 es bien conocida en la técnica. La porción GLP-1 de los derivados de la invención (o sus fragmentos) así como también los análogos de GLP-1 de la invención puede producirse, por ejemplo, mediante síntesis peptídica clásica, por ejemplo, síntesis peptídica en fase sólida mediante el uso de sustancia química t-Boc o Fmoc u otras técnicas bien establecidas, ver, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, y "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", editado por W.C. Chan y P.D. White, Oxford University Press, 2000.

65 Además, o alternativamente, pueden producirse mediante métodos recombinantes, a saber, mediante el cultivo de una célula huésped que contiene una secuencia de ADN que codifica el análogo y es capaz de expresar el péptido en un medio de nutrientes adecuado bajo condiciones que permiten la expresión del péptido. Los ejemplos no limitantes

de células huésped adecuadas para la expresión de estos péptidos son: *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, así como también, líneas celulares BHK o CHO de mamíferos.

5 Aquellos derivados de la invención que incluyen aminoácidos no naturales y/o un mimético monopéptido o dipéptido N-terminal unido covalentemente pueden, por ejemplo, producirse como se describe en la parte experimental. O ver, por ejemplo, Hodgson y otros: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids", *Chemical Society Reviews*, vol. 33, núm. 7 (2004), p. 422-430; y el documento WO 2009/083549 A1 titulado "Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues".

10 Los ejemplos específicos de métodos para preparar varios derivados de la invención se incluyen en la parte experimental.

Composiciones farmacéuticas

15 La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de la invención o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden prepararse como se conoce en la técnica.

20 El término "excipiente" se refiere, en un sentido amplio, a cualquier componente aparte del/de los ingrediente/s terapéutico/s activo/s. El excipiente puede ser una sustancia inerte, una sustancia inactiva, y/o una sustancia no activa medicinalmente.

25 El excipiente puede servir para diversos fines, por ejemplo como portador, vehículo, diluyente, auxiliar para tabletas, y/o para mejorar la administración, y/o la ingesta de la sustancia activa.

En la técnica se conoce la formulación de ingredientes farmacéuticamente activos con diversos excipientes, véase por ejemplo Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (por ejemplo 19^{na} edición (1995) y cualquiera de las ediciones posteriores).

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

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

40 Alternativamente una composición farmacéutica puede ser una formulación sólida, por ejemplo una composición liofilizada o secada por pulverización, que puede usarse tal cual, a la que el médico o el paciente añaden solventes y/o diluyentes antes de su uso.

El pH en una formulación acuosa puede ser cualquiera entre pH 3 y pH 10, por ejemplo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5; o de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0, tal como de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, o de 3,0 a 7,0.

45 Una composición farmacéutica puede comprender un tampón. El tampón se selecciona de sodio, carbonato de sodio, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrógeno fosfato de sodio, hidrógeno fosfato de disodio, fosfato de sodio y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o mezclas de estos.

50 Una composición farmacéutica puede comprender un conservante. El conservante puede seleccionarse, por ejemplo, de fenol, o-cresol, m-cresol, p-cresol, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, 2-fenoxietanol, p-hidroxibenzoato de butilo, 2-feniletanol, alcohol bencílico, clorobutanol y tiomersal, bronopol, ácido benzoico, imidaurea, clorohexidina, deshidroacetato de sodio, clorocresol, p-hidroxibenzoato de etilo, cloruro de bencetonio, clorfenesina (3p-clorfenoxipropano-1,2-diol) y sus mezclas. El conservante puede estar presente en una concentración

55 de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml. Una composición farmacéutica puede comprender un agente isotónico. El agente isotónico puede seleccionarse, por ejemplo, de una sal (por ejemplo, cloruro de sodio), un azúcar o alcohol de azúcar, un aminoácido (por ejemplo, L-glicina, L-histidina, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina), un aldito (por ejemplo, glicerol (glicerina), 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol, 1,3-butanodiol) polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) y sus mezclas. Puede usarse cualquier azúcar tal como mono-, di-, o polisacáridos, o glucanos

60 solubles en agua, que incluyen, por ejemplo, fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, alfa y beta HPCD, almidón soluble, hidroxietil almidón y carboximetilcelulosa de Na. El azúcar alcohólico se define como un hidrocarburo C4-C8 que tiene al menos un grupo -OH e incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitol. En una modalidad, el aditivo alcohol de azúcar es manitol.

65

Una composición farmacéutica puede comprender un agente quelante. El agente quelante puede seleccionarse, por ejemplo, de sales de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico y ácido aspártico y sus mezclas.

5 Una composición farmacéutica puede comprender un estabilizante. El estabilizante puede ser por ejemplo uno o más inhibidores de la oxidación, inhibidores de la agregación, tensioactivos y/o uno o más inhibidores de proteasas. Los ejemplos no limitantes de estos diversos tipos de estabilizadores se describen a continuación.

10 El término "formación de agregados" se refiere a una interacción física entre las moléculas polipeptídicas que resulta en la formación de oligómeros, que pueden permanecer solubles, o grandes agregados visibles que precipitan de la solución. La formación de agregados por un polipéptido durante el almacenamiento de una composición farmacéutica líquida puede afectar adversamente la actividad biológica de ese polipéptido, lo que resulta en la pérdida de la eficacia terapéutica de la composición farmacéutica. Además, la formación de agregados puede provocar otros problemas tales como el bloqueo de tubos, membranas, o bombas cuando la composición farmacéutica que contiene polipéptidos se administra mediante el uso de un sistema de infusión.

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

20 Puede añadirse metionina (u otros aminoácidos o análogos de aminoácidos sulfúricos) para inhibir la oxidación de los residuos de metionina a metionina sulfóxido cuando el polipéptido que actúa como agente terapéutico es un polipéptido que comprende al menos un residuo de metionina susceptible a tal oxidación. Puede usarse cualquier estereoisómero de metionina (L o D) o sus combinaciones.

30 Una composición farmacéutica puede comprender un estabilizante seleccionado de polímeros de alto peso molecular o compuestos de bajo peso molecular. El estabilizante puede seleccionarse, por ejemplo, de polietilenglicol (por ejemplo, PEG 3350), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, carboxi-/hidroxicelulosa o derivados de estos (por ejemplo, HPC, HPC-SL, HPC-L y HPMC), ciclodextrinas, sustancias que contienen azufre como monotioglicerol, ácido tioglicólico y 2-metiltioetanol y sales diferentes (por ejemplo, cloruro de sodio). Una composición farmacéutica puede comprender agentes estabilizantes adicionales tales como, pero no se limitan a, metionina y EDTA, que protegen al polipéptido de la oxidación de la metionina y un tensioactivo no iónico, que protege al polipéptido de la agregación asociada a la congelación-descongelación o al cizallamiento mecánico.

40 Una composición farmacéutica puede comprender uno o más tensioactivos. El término "tensioactivo" se refiere a cualesquiera moléculas o iones que se comprenden de una parte soluble en agua (hidrófila) y una parte soluble en grasa (lipófila). El tensioactivo puede seleccionarse, por ejemplo, de tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y/o tensioactivos zwitteriónicos.

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

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

50 Además, una composición farmacéutica puede formularse como se conoce en la técnica de las formulaciones orales de compuestos insulínotropicos, por ejemplo mediante el uso de una o más de las formulaciones descritas en el documento WO 2008/145728.

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

60 El derivado puede administrarse en la forma de una composición farmacéutica. Puede administrarse a un paciente que lo necesita en diversos sitios, por ejemplo, en sitios tópicos tales como sitios de la piel o mucosa; en sitios que evitan la ingesta tales como en una arteria, e una vena, o en el corazón; y en sitios que implican la ingesta, tales como en la piel, bajo la piel, en un músculo o en el abdomen.

65 La ruta de administración puede ser, por ejemplo, lingual; sublingual; bucal; en la boca; oral; en el estómago; en el intestino; nasal; pulmonar, tal como a través de los bronquiolos, los alvéolos o una combinación de estos; parenteral, epidérmico; dérmico; transdérmico; conjuntival; uretal; vaginal; rectal; y/u ocular. Una composición puede ser una composición oral, y la vía de administración es oral.

Una composición puede administrarse en varias formas de dosificación, por ejemplo como una solución; una suspensión; una emulsión; una microemulsión; emulsiones múltiples; una espuma; un ungüento; una pasta; un yeso; una pomada; una tableta; una tableta recubierta; un chicle; un enjuague; una cápsula tal como cápsulas de gelatina duras o blandas; un supositorio; una cápsula rectal; gotas; un gel; un aerosol; un polvo; un aerosol; un inhalante; gotas oculares; una ungüento oftálmico; un enjuague oftálmico; un pesario vaginal; un anillo vaginal; un ungüento vaginal; una solución de inyección; una solución de transformación in situ, como la gelificación in situ, el fraguado, la precipitación y la cristalización in situ; una solución de infusión; o como un implante.

Una composición puede ser una tableta, opcionalmente recubierta, una cápsula, o una goma de mascar.

Una composición puede combinarse adicionalmente en un portador o sistema de administración de fármacos, por ejemplo para mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad y/o la solubilidad. En una modalidad particular, una composición puede unirse a tal sistema a través de interacciones covalentes, hidrófobas y/o electrostáticas. El propósito de tal composición puede ser, por ejemplo, disminuir los efectos adversos, lograr la cronoterapia y/o aumentar la satisfacción del paciente.

Una composición también puede usarse en la formulación de sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada, sostenida, prolongada, retardada y/o lenta.

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

Una composición puede administrarse por vía nasal en la forma de una solución, una suspensión, o un polvo; o puede administrarse por vía pulmonar en la forma de un aerosol líquido o en polvo.

La administración transdérmica es una opción adicional, por ejemplo, mediante inyección sin aguja, desde un parche tal como un parche iontoforético, o mediante una ruta transmucosal, por ejemplo, por vía bucal.

Una composición puede ser una formulación estabilizada. El término "formulación estabilizada" se refiere a una formulación con estabilidad física y/o sustancia química aumentada, preferentemente ambas. En general, una formulación debe ser estable durante el uso y el almacenamiento (de conformidad con el uso recomendado y las condiciones de almacenamiento) hasta que se alcance la fecha de vencimiento.

El término "estabilidad física" se refiere a la tendencia del polipéptido a formar agregados biológicamente inactivos y/o insolubles como un resultado de exponer a estrés termo-mecánico y/o a la interacción con interfaces y superficies estabilizantes (tales como superficies hidrófobas). La estabilidad física de una formulación acuosa de polipéptido se evaluó por medio de inspección visual y/o mediciones de la turbidez después de exponer a estrés mecánico/físico (por ejemplo, agitación) a diferentes temperaturas durante diversos períodos de tiempo. Alternativamente, la estabilidad física puede evaluarse mediante el uso de un agente espectroscópico o sonda del estado conformacional del polipéptido tal como por ejemplo Tioflavina T o sondas de "parche hidrófobo".

El término "estabilidad sustancia química" se refiere a cambios sustancia química (en particular covalentes) en la estructura polipeptídica que conduce a la formación de productos de degradación sustancia química que tienen potencialmente una potencia biológica reducida, y/o efecto inmunogénico aumentado en comparación con el polipéptido intacto. La estabilidad sustancia química puede evaluarse mediante la medición de la cantidad de productos de degradación sustancia química en diversos puntos de tiempo después de la exposición a diferentes condiciones ambientales, por ejemplo mediante SEC-HPLC, y/o RP-HPLC.

El tratamiento con un derivado de acuerdo con la presente invención puede combinarse, además, con una más sustancias activas farmacológicamente adicionales, por ejemplo, seleccionadas de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento y/o prevención de complicaciones y trastornos resultantes o asociados con la obesidad. Ejemplos de estas sustancias activas farmacológicamente son: Insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de glucagón, antagonistas de glucagón, DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores HMG CoA (estatinas), polipéptidos inhibidores gástricos (análogos GIP), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las β células; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida; β bloqueadores beta tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nifedipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo y α bloqueadores α tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de PYY, agonistas del receptor de Y2, agonistas del receptor de Y4, agonistas mixtos del receptor de Y2/Y4, agonistas de MC4

(melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas del TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas del CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas del CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, β agonistas 3, oxintomodulina y análogos, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteínas desacopladoras 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor retinoide X), agonistas β TR ; antagonistas de histamina H3, agonistas o antagonistas del polipéptido inhibidor gástrico (análogos de GIP), gastrina y análogos de gastrina.

El tratamiento con un derivado de acuerdo con esta invención puede combinarse, además, con una cirugía que influya en los niveles de glucosa y/o homeostasis lipídica, tal como la banda gástrica o la derivación gástrica.

Indicaciones farmacéuticas

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

En modalidades particulares, el derivado de la invención puede usarse para los siguientes tratamientos médicos:

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;

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

(iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;

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

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

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

(vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;

(viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (aterosclerosis ocluyentes), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

(ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;

(x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;

- 5 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 10 (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.

15 En una modalidad particular la indicación se selecciona del grupo que consiste en (i)-(xiv), tal como las indicaciones (i)-(viii), (x)-(xiii), y/o (xiv), y se refiere de una manera o la otra a la diabetes.

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

20 En todavía una modalidad particular, la indicación es (i). En una modalidad particular adicional, la indicación es (v). En todavía una modalidad particular la indicación es (viii).

25 Las siguientes indicaciones son preferidas particularmente: Diabetes tipo 2 y/u obesidad.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para el control del peso. En algunas modalidades la invención se refiere a un método para la reducción del apetito. En algunas modalidades la invención se refiere a un método para la reducción de la ingestión de alimentos.

30 Generalmente, todos los sujetos que padecen de obesidad también se considera que padecen de sobrepeso. En algunas modalidades la invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de la obesidad. En algunas modalidades la invención se refiere al uso del derivado o análogo de la invención para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En algunas modalidades el sujeto que padece de obesidad es un ser humano, tal como un ser humano adulto o un ser humano pediátrico (que incluye bebés, niños y adolescentes). El índice de masa corporal (IMC) es una medida de la grasa del cuerpo basada en la altura y el peso. La fórmula para su cálculo es $IMC = \text{peso en kilogramos} / \text{altura en metros}^2$. Un sujeto humano que padece de obesidad puede tener un IMC de ≥ 30 ; este sujeto puede referirse, además, como obeso. En algunas modalidades el sujeto humano que padece de obesidad puede tener un IMC de ≥ 35 o un IMC en el intervalo de ≥ 30 a < 40 . En algunas modalidades la obesidad es obesidad grave u obesidad mórbida, en donde el sujeto humano puede tener un IMC de ≥ 40 .

40 En algunas modalidades la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del sobrepeso, opcionalmente en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En algunas modalidades la invención se refiere al uso del derivado o análogo de la invención para el tratamiento o la prevención del sobrepeso, opcionalmente en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En algunas modalidades el sujeto que padece de sobrepeso es un ser humano, tal como un ser humano adulto o un ser humano pediátrico (que incluye bebés, niños y adolescentes). En algunas modalidades un sujeto humano que padece de sobrepeso puede tener un IMC de ≥ 25 , tal como un IMC de ≥ 27 . En algunas modalidades un sujeto humano que padece de sobrepeso tiene un IMC en el intervalo de 25 a < 30 o en el intervalo de 27 a < 30 . En algunas modalidades la comorbilidad relacionada con el peso se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, diabetes (tal como diabetes tipo 2), dislipidemia, colesterol alto y apnea obstructiva del sueño.

55 En algunas modalidades la invención se refiere a un método para la reducción del peso corporal. En algunas modalidades la invención se refiere al uso del derivado o análogo de la invención para la reducción del peso corporal. Un ser humano que va a someterse a una reducción del peso corporal de acuerdo con la presente invención puede tener un IMC de ≥ 25 , tal como un IMC de ≥ 27 o un IMC de ≥ 30 . En algunas modalidades el ser humano que va a someterse a una reducción del peso corporal de acuerdo con la presente invención puede tener un IMC de ≥ 35 o un IMC de ≥ 40 . El término "reducción del peso corporal" puede incluir el tratamiento o la prevención de la obesidad y/o el sobrepeso.

60 Modalidades particulares

Las siguientes son modalidades particulares:

- 65 1. Un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula General I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

5 Xaa₇ es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, deamino-histidina, homohistidina, N^α-acetil-histidina, N^α-formil-histidina, N^α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina, o 4-piridilalanina;

Xaa₈ es Ala, Gly, Ser, Aib, (1-aminociclopropil) ácido carboxílico, o (1-aminociclobutil) ácido carboxílico;

10 Xaa₁₂ es Phe o Leu;

Xaa₁₆ es Val o Leu;

Xaa₁₈ es Ser, Val, Arg o Leu;

15 Xaa₁₉ es Tyr o Gln;

Xaa₂₀ es Leu o Met;

20 Xaa₂₂ es Gly o Glu;

Xaa₂₃ es Gln, Glu, o Arg;

Xaa₂₅ es Ala o Val;

25 Xaa₂₆ es Arg;

Xaa₂₇ es Glu o Leu;

30 Xaa₃₀ es Ala, Glu o Arg;

Xaa₃₁ es Trp o His;

Xaa₃₃ es Val;

35 Xaa₃₄ es Arg, His, Asn, Gln, o Lys;

Xaa₃₅ es Gly, Ala, o Lys;

40 Xaa₃₆ es Arg, Gly o Lys;

Xaa₃₇ es Gly, Pro, o Lys;

Xaa₃₈ es Lys, o está ausente.

45 en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys;

cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈,

cuya cadena lateral comprende:

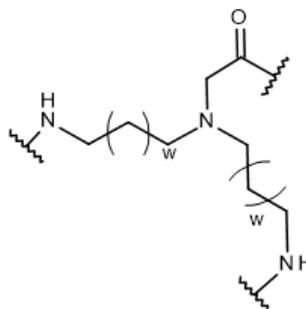
50 (i) un enlazador ramificado de la sustancia química 11

sustancia química 11:

55

60

65

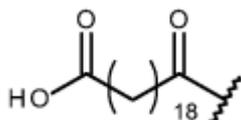


en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2;

(ii) un 1^{er} y un 2^{do} prolongador seleccionado de la sustancia química 12, la sustancia química 12a, y la sustancia química 13:

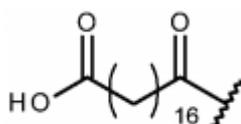
5

sustancia química 12:



10

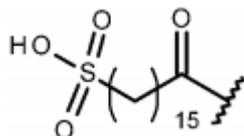
sustancia química 12a:



15

20 y

sustancia química 13:



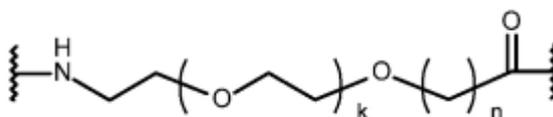
25

y

30

(iii) al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

sustancia química 1:



35

40 en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde el enlazador ramificado se conecta

a) en su extremo -CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, mediante un preenzalizador opcional, y

45

b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo -CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseenzalizador, respectivamente, cada uno del 1er y 2do poseenzalizador que comprende preferentemente un grupo -NH y un grupo -CO; y

50 en donde

si está presente el preenzalizador, este comprende el elemento enlazador-1, o si está ausente el preenzalizador, cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador comprende el elemento enlazador-1;

55

o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El derivado de la reivindicación 1 en donde el análogo tiene la Fórmula general I':

60 Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

Xaa₇ es L-histidina o deamino-histidina;

65 Xaa₈ es Aib;

- Xaa₁₂ es Phe;
- 5 Xaa₁₆ es Val;
- Xaa₁₈ es Ser;
- Xaa₁₉ es Tyr;
- 10 Xaa₂₀ es Leu;
- Xaa₂₂ es Glu;
- Xaa₂₃ es Gln;
- 15 Xaa₂₅ es Ala;
- Xaa₂₆ es Arg;
- 20 Xaa₂₇ es Glu;
- Xaa₃₀ es Ala o Glu;
- Xaa₃₁ es Trp;
- 25 Xaa₃₃ es Val;
- Xaa₃₄ es Arg o Lys;
- 30 Xaa₃₅ es Gly o Lys;
- Xaa₃₆ es Arg o Lys;
- Xaa₃₇ es Pro o Lys;
- 35 Xaa₃₈ es Lys o está ausente,
- en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys.
- 40 3. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-2, en donde en la Fórmula I Xaa₇ es L-histidina o deamino-histidina; Xaa₈ es Aib; Xaa₁₂ es Phe; Xaa₁₆ es Val; Xaa₁₈ es Ser; Xaa₁₉ es Tyr; Xaa₂₀ es Leu; Xaa₂₂ es Glu; Xaa₂₃ es Gln; Xaa₂₅ es Ala; Xaa₂₆ es Arg; Xaa₂₇ es Glu; Xaa₃₀ es Ala o Glu; Xaa₃₁ es Trp; Xaa₃₃ es Val; Xaa₃₄ es Arg o Lys; Xaa₃₅ es Gly o Lys; Xaa₃₆ es Arg o Lys; Xaa₃₇ es Pro o Lys; y/o Xaa₃₈ es Lys o ausente; y en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys.
- 45 4. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 10 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 50 5. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 9 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
6. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 8 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 55 7. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 7 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
8. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 6 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 60 9. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 5 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 65 10. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 4 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).

ES 2 739 289 T3

11. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 3 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 5 12. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-11, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 2 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
13. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 1 cambio en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 10 14. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 1 cambio de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 15 15. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 2 cambios de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 16 16. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 3 cambios de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 20 17. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-16, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 4 cambios de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
18. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 5 cambios de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 25 19. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-18, en donde el análogo de GLP-1 tiene al menos 6 cambios de aminoácido en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1).
- 30 20. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-19, en donde el número de cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) se identifica mediante inspección manual e visual.
- 35 21. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-20, en donde el número de cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) se identifica mediante el uso de un programa estándar de alineamiento de proteínas o péptidos.
- 40 22. El derivado de la modalidad 21, en donde el programa estándar de alineamiento es un alineamiento Needleman-Wunsch.
23. El derivado de cualquiera de las modalidades 21-22, en donde se usa la matriz de puntuación predeterminada y la matriz de identidad predeterminada.
- 45 24. El derivado de cualquiera de las modalidades 21-23, en donde la matriz de puntuación es BLOSUM62.
25. El derivado de cualquiera de las modalidades 21-24, en donde la penalización del primer residuo en una interrupción es -10 (menos diez).
- 50 26. El derivado de cualquiera de las modalidades 21-25, en donde las penalizaciones de residuos adicionales en una interrupción es -0,5 (menos coma cinco).
27. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-26, en donde uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys.
28. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde el análogo de GLP-1 se selecciona de los péptidos de SEQ ID NO: 2, la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y la SEQ ID NO: 8.
- 55 29. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde cada uno del 1er y el 2do prolongador es la sustancia química 12.
30. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde cada uno del 1er y el 2do prolongador es la sustancia química 12a.
- 60 31. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde cada uno del 1er y el 2do prolongador es la sustancia química 13.
- 65 32. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₄.

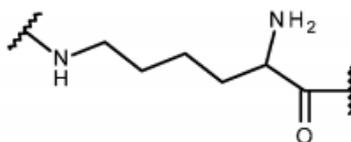
ES 2 739 289 T3

33. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₅.
- 5 34. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₆.
35. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₇.
- 10 36. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₈.
37. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-36, en donde en la sustancia química 11 w es 1.
- 15 38. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-37, en donde está presente el preenzalizador.
39. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-38, en donde el preenzalizador comprende el elemento enlazador-1 (sustancia química 1).
- 20 40. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do El poseenzalizador comprende el elemento enlazador-1.
41. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde solo el preenzalizador comprende el elemento enlazador-1.
- 25 42. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador no comprende el elemento enlazador-1.
43. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde ninguno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador comprende el elemento enlazador-1.
- 30 44. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el preenzalizador y cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador comprenden el elemento enlazador-1.
- 35 45. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-44, en donde está ausente el preenzalizador.
46. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-45, en donde no está presente el preenzalizador.
47. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-46, que no tiene preenzalizador.
- 40 48. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-47, en donde cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador comprende el elemento enlazador-1 (sustancia química 1).
49. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-48, que comprende al menos dos veces el elemento enlazador-1.
- 45 50. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-49, que incluye exactamente m veces el elemento enlazador-1, donde m es un número entero en el intervalo de 2-12.
- 50 51. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 2.
52. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 4.
53. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 6.
- 55 54. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 8.
55. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 10.
- 60 56. El derivado de la modalidad 50, en donde m es 12.
57. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-56, que comprende al menos un bloque que consiste en q elemento enlazador-1 yuxtapuesto, donde q es un número entero en el intervalo de 1-6, y donde se yuxtapuesto significa conectado mutuamente, mediante enlaces amida.
- 65

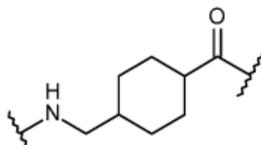
ES 2 739 289 T3

58. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-57, que comprende al menos un bloque que consiste en q elemento enlazador-1 en una fila, conectado por medio de enlaces amida, donde q es un número entero en el intervalo de 1-6.
- 5 59. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-58, donde q es un número entero en el intervalo de 2-6.
60. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 1.
61. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 2.
- 10 62. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 3.
63. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 4.
- 15 64. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 5.
65. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde q es 6.
- 20 66. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-65, que incluye exactamente un bloque de q elemento enlazador-1 yuxtapuesto.
67. El derivado de la modalidad 66, en donde q es 2, 4, o 6.
68. El derivado de cualquiera de las modalidades 66-67, en donde q es 2
- 25 69. El derivado de cualquiera de las modalidades 66-67, en donde q es 4
70. El derivado de cualquiera de las modalidades 66-67, en donde q es 6
- 30 71. El derivado de cualquiera de las modalidades 66-70, en donde el bloque está en el preenzalizador.
72. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-65, que incluye exactamente dos bloques de q elemento enlazador-1 yuxtapuesto.
- 35 73. El derivado de la modalidad 72, en donde q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.
74. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 1.
75. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 2.
- 40 76. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 3.
77. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 4.
- 45 78. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 5.
79. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-73, en donde q es 6.
- 50 80. El derivado de cualquiera de las modalidades 72-79, en donde los dos bloques están en el 1er y el 2do poseenzalizador, un bloque en cada uno.
81. El derivado de cualquiera de las modalidades 57-65, que incluye exactamente tres bloques de q elemento enlazador-1 yuxtapuesto.
- 55 82. El derivado de la modalidad 81, en donde q es 2 o 4.
83. El derivado de cualquiera de las modalidades 80-82, en donde q es 2.
84. El derivado de cualquiera de las modalidades 80-82, en donde q es 4.
- 60 85. El derivado de cualquiera de las modalidades 81-84, en donde los tres bloques están en el preenzalizador, el 1er poseenzalizador, y el 2do poseenzalizador, un bloque en cada uno.
- 65 86. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-85, en donde k es 1, 3, 11, 15, o 23.
87. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, en donde k es 1.

- 5
88. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, en donde k es 3.
89. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, en donde k es 11.
90. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, en donde k es 15.
91. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, en donde k es 23.
- 10 92. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-91, en donde n es 1 o 2.
93. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-92, en donde n es 1.
94. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-93, en donde n es 2.
- 15 95. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde k es 1 y n es 1.
96. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde k es 3 y n es 2.
- 20 97. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde k es 11 y n es 2.
98. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde k es 15 y n es 2.
99. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde k es 23 y n es 2.
- 25 100. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-99, que comprende un elemento enlazador-2 de la sustancia química. 2:

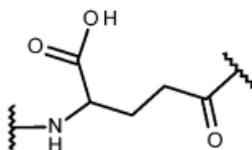


- 35 101. El derivado de la modalidad 100, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de Lys.
102. El derivado de cualquiera de las modalidades 100-101, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de eps-Lys.
- 40 103. El derivado de cualquiera de las modalidades 100-102, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de L-eps-Lys.
104. El derivado de cualquiera de las modalidades 100-103, que comprende p veces el elemento enlazador-2, donde p es un número entero en el intervalo de 0-2.
- 45 105. El derivado de la modalidad 104, en donde p es 2.
106. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-105, que comprende un elemento enlazador-3 de la sustancia química. 3:
- 50



107. El derivado de la modalidad 106, en donde la sustancia química 3 es un dirradical de ácido tranexámico.
108. El derivado de cualquiera de las modalidades 106-107, en donde la sustancia química 3 es un dirradical de ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico.
- 60 109. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-108, que comprende un elemento enlazador-4 de la sustancia química 4:
- 65

5



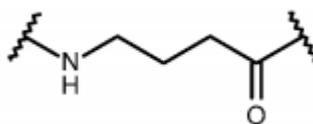
110. El derivado de la modalidad 109, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de Glu.

10 111. El derivado de cualquiera de las modalidades 109-110, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de gGlu.

112. El derivado de cualquiera de las modalidades 109-111, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de L-gGlu.

15 113. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-112, que comprende un elemento enlazador-5 de la sustancia química 5:

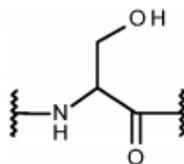
20



25 114. El derivado de la modalidad 113, en donde la sustancia química 5 es un dirradical de ácido 4-amino butanoico.

115. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-114, que comprende un elemento enlazador-6 de la sustancia química 6:

30



35

116. El derivado de la modalidad 115, en donde la sustancia química 6 es un dirradical de Ser.

117. El derivado de cualquiera de las modalidades 115-116, en donde la sustancia química 6 es un dirradical de L-Ser.

40

118. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-117, que comprende el preenzalador

119. El derivado de la modalidad 118, donde el enlazador ramificado está conectado, en su extremo -CO, al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, a través del preenzalador.

45

120. El derivado de cualquiera de las modalidades 118-119, en donde el preenzalador incluye exactamente q veces el elemento enlazador-1, donde q es 2, 4, o 6.

121. El derivado de la modalidad 120, en donde q es 2.

50

122. El derivado de la modalidad 120, en donde q es 4.

123. El derivado de la modalidad 120, en donde q es 6.

55

124. El derivado de cualquiera de las modalidades 120-123, en donde k es 1.

125. El derivado de cualquiera de las modalidades 120-124, en donde n es 1.

126. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-117, que no comprende el preenzalador.

60

127. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-117 y 126, donde el enlazador ramificado está conectado directamente, en su extremo -CO, al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈.

65

128. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-127, en donde el 1er y el 2do posenzalador incluye cada uno exactamente s veces el elemento enlazador-1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos un elemento enlazador adicional seleccionado del elemento enlazador-2, elemento enlazador-3, elemento enlazador-4,

elemento enlazador-5, y elemento enlazador-6; en donde el derivado preferentemente comprende no más de cuatro, más preferentemente no más de tres elementos enlazadores adicionales, del mismo o de diferentes tipos.

5 129. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-128, en donde el 1er y el 2do poseñalizador incluye cada uno exactamente s veces el elemento enlazador-1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos dos elementos enlazadores adicionales del mismo tipo o diferente y seleccionados del elemento enlazador-2, el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4, el elemento enlazador-5, y el elemento enlazador-6; en donde el derivado preferentemente comprende no más de cuatro, con mayor preferencia no más de tres elementos enlazadores adicionales, del mismo o diferente tipo.

10 130. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y cinco veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

15 131. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

20 132. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4 y seis veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

25 133. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y tres veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 3 y n es 2, interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

30 134. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 23 y n es 2, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

35 135. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 15 y n es 2, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

40 136. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 11 y n es 2, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

45 137. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en el elemento enlazador-5, dos veces el elemento enlazador-2 y cinco veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

50 138. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4 y cinco veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

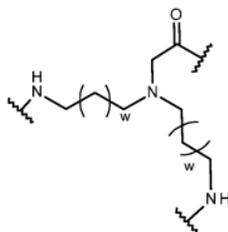
55 139. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñalizador consiste en el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4 y cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química

interconectado por enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador se conecta en su extremo –NH al final –CO del 1er y 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos –NH del enlazador ramificado.

- 5 151. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador consiste en el elemento enlazador-4, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador se conecta en su extremo –NH al final –CO del 1er y 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos –NH del enlazador ramificado.
- 10 152. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador consiste en el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4, y el elemento enlazador-6, interconectado a través de uniones de amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador se conecta en su extremo –NH al final –CO del 1er y 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos –NH del enlazador ramificado.
- 15 153. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-152, en donde el preñizador consiste en dos veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado por enlaces amida, y en donde el preñizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo amino épsilon del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈.
- 20 154. El derivado de la modalidad 153, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñizador son como se define en la modalidad 139.
- 25 155. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-152, en donde el preñizador consiste en cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados por enlaces amida, y en donde el preñizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo amino épsilon del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈.
- 30 156. El derivado de la modalidad 155, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 140.
- 35 157. El derivado de la modalidad 155, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 141.
- 40 158. El derivado de la modalidad 154, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 151.
- 45 159. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-152, en donde el preñizador consiste en seis veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados por enlaces amida, y en donde el preñizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈.
- 50 160. El derivado de la modalidad 158, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 141.
- 55 161. El derivado de la modalidad 158, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 152.
- 60 162. El derivado de la modalidad 158, en donde cada uno del 1er y 2do poseñizador es como se define en la modalidad 151.
- 65 163. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-162, en donde el enlazador ramificado se conecta, a través de enlaces amida,
a) en su extremo –CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, mediante el preñizador opcional, y
b) en cada uno de sus dos extremos –N al extremo –CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseñizador, respectivamente.
164. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-163, en donde uno de Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys; cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, cuya cadena lateral comprende:
- (i) un enlazador ramificado de la sustancia química de la fórmula. 11

sustancia química 11:

5



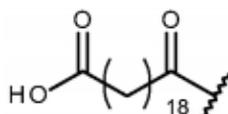
10

en donde w es 1;

15 (ii) un 1er y un 2do prolongador seleccionado de la sustancia química 12 y la sustancia química 12a:

sustancia química 12:

20

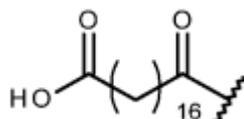


y

25

sustancia química 12a:

30

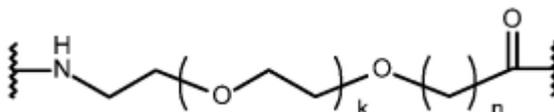


(iii) al menos ocho veces un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

35

sustancia química 1:

40



en donde k es 1 y n es 1;

en donde el enlazador ramificado se conecta

45

a) en su extremo-CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa36, Xaa37, o Xaa38, mediante un preenzalizador opcional, y

50 b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo -CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseenzalizador, respectivamente; y

en donde

55 si está presente el preenzalizador, este comprende al menos dos veces el elemento enlazador-1, o

si está ausente el preenzalizador, cada uno del 1er poseenzalizador y el 2do poseenzalizador comprende al menos cuatro veces el elemento enlazador-1;

o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

165. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-164, donde uno de Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys, y cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈,

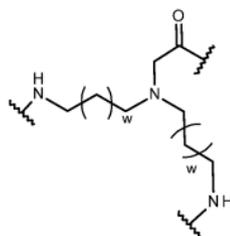
cuya cadena lateral consiste en:

65

(i) un enlazador ramificado de la sustancia química 11

sustancia química 11:

5

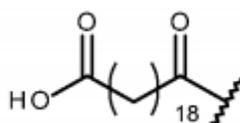


10

en donde w es 1;

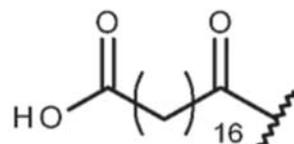
15 (ii) un 1^{er} y un 2^{do} prolongador seleccionado de la sustancia química 12 y la sustancia química 12a:

sustancia química 12:



20 y

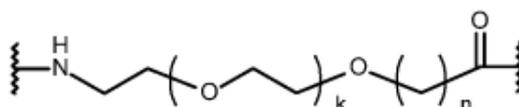
la sustancia química 12a:



25

(iii) al menos ocho veces un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

sustancia química 1:



30

en donde k es 1 y n es 1;

35 en donde el enlazador ramificado se conecta

a) en su extremo -CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa36, Xaa37, o Xaa38, mediante un preenzador opcional, y

40 b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo -CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseenzador, respectivamente; y

en donde

45 si está presente el preenzador, consiste en dos a cuatro veces el elemento enlazador-1, o

si está ausente el preenzador, cada uno del 1er poseenzador y el 2do poseenzador consiste en cuatro a seis veces el elemento enlazador-1;

50 o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

166. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-165, en donde el análogo de GLP-1 tiene los siguientes cambios en comparación con la SEQ ID NO: 1: (8Aib, 22E, 26R, 34R), y además (i) 36K, (ii) 37K, o (iii) (37P y 38K).

55 167. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-166, en donde el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 2, 4, o 6.

168. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-167, en donde el número total ("m") de elemento enlazador-1 en la molécula completa está entre 8 y 12, tal como 8, 10, o 12.

5 169. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-168, en donde el número ("s") de elemento enlazador-1 yuxtapuesto en cada uno del 1er posenlazador y 2do posenlazador está entre 2 y 6, tal como 2, 4, o 6.

170. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-169, en donde cada uno del 1er y 2do posenlazador comprende un elemento enlazador-4 de la sustancia química 4, que es un dirradical de gGlu, preferentemente en la forma L.

10 171. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-170, en donde cada uno del 1er y 2do posenlazador comprende un elemento enlazador-3 de la sustancia química 3, que es un dirradical de ácido tranexámico, preferentemente ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico.

15 172. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-171, en donde la cantidad de elemento enlazador-1 yuxtapuesto en el preenzalizador, si está presente, está entre 2 y 4, tal como 2, o 4.

20 173. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-172, que se selecciona de la sustancia química 23, sustancia química 30, sustancia química 31, sustancia química 32, y sustancia química 48; o una sal farmacéuticamente aceptable, amida, o éster del mismo.

25 174. Un derivado de GLP-1, preferentemente el derivado de cualquiera de las modalidades 1-173, que se selecciona de la sustancia química 21, sustancia química 22, sustancia química 23, sustancia química 24, sustancia química 25, sustancia química 26, sustancia química 27, sustancia química 28, sustancia química 29, sustancia química 30, sustancia química 31, sustancia química 32, sustancia química 33, sustancia química 34, sustancia química 35, sustancia química 36, sustancia química 37, sustancia química 38, sustancia química 39, sustancia química 40, sustancia química 41, sustancia química 42, sustancia química 43, sustancia química 44, sustancia química 45, sustancia química 46, sustancia química 47, sustancia química 48, sustancia química 49, sustancia química 50, sustancia química 51, y sustancia química 52; o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

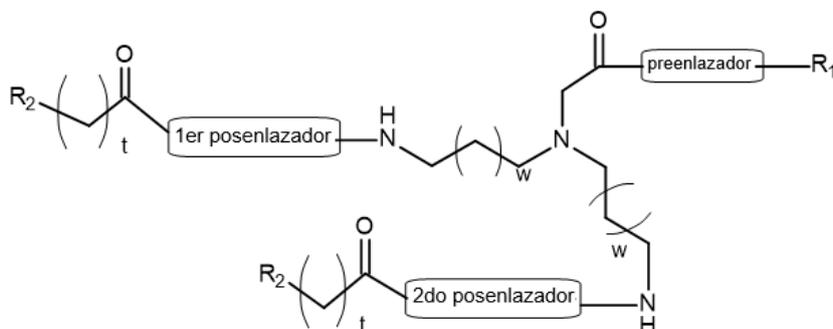
30 175. Un derivado de GLP-1, preferentemente el derivado de cualquiera de las modalidades 1-174, que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-32, o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 176. Un análogo de GLP-1 que comprende los siguientes cambios en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1): (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P), o (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K).

40 177. Un análogo de GLP-1 tal como el análogo de GLP-1 de la modalidad 176 que se selecciona de la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO: 8; o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 178. El análogo de GLP-1 de cualquiera de las modalidades 176-177 que es un intermedio del derivado de GLP-1 de cualquiera de las modalidades 1-175.

45 179. Un compuesto de la fórmula II:



t es 15, 16, o 18,

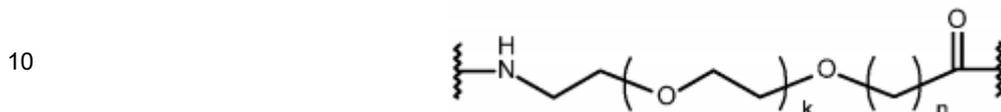
R₁ es -OH o un grupo de activación adecuado,

65

R₂ es -COOH, -SO₃H, un grupo de protección adecuado para -COOH, o un grupo de protección adecuado para -SO₃H,

5 el preenzalizador es opcional, y cada uno del 1er y 2do poseenzalizador comprende preferentemente un grupo -NH y un grupo -CO;

cuyo resto de cadena lateral comprende al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:



15 en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23 y n es un número entero en el intervalo de 1-5;

con la condición de que

20 si está presente el preenzalizador este comprende un elemento enlazador-1 y R₁ se une al grupo -CO del mismo, o

si está ausente el preenzalizador, cada uno del 1er poseenzalizador y 2do poseenzalizador comprende un elemento enlazador-1, y R₁ se une al grupo -CO que se muestra en el lado izquierdo del preenzalizador en la fórmula II;

o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 25 180. El compuesto de la modalidad 179, en donde w es 1.
181. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-180, en donde t es 15, y R₂ es -SO₃H o un grupo de protección adecuado para -SO₃H.
- 30 182. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-180, en donde t es 16 y R₁ es -OH o un grupo de activación adecuado.
183. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-180, en donde t es 18 y R₁ es -OH o un grupo de activación adecuado.
- 35 184. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-183, en donde R₁ es -OH o un grupo saliente adecuado.
185. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-184, en donde R₁ es -OH.
- 40 186. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-184, en donde R₁ es un grupo saliente adecuado que forma un éster activo junto con un grupo carbonilo.
187. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-184 y 186, en donde R₁ se selecciona de la sustancia química 120 (-OPfp), la sustancia química 121 (OPnp), y la sustancia química 122 (OSuc).
- 45 188. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-187, en donde R₂ es -COOH.
189. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-187, en donde R₂ es -SO₃H.
- 50 190. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-187, en donde R₂ es un grupo de protección adecuado para -COOH.
191. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-187, en donde el grupo de protección para -COOH es un éster no reactivo adecuado.
- 55 192. El compuesto de la modalidad 191, en donde el éster no reactivo se selecciona de la sustancia química 123 (-COOtBu), la sustancia química 124 (-COOBz), la sustancia química 125 (-COOMe), y la sustancia química 127 (-COH₂CCl₃).
- 60 193. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-187, en donde R₂ es un grupo de protección adecuado para -SO₃H.
194. El compuesto de la modalidad 193, en donde el grupo de protección para -SO₃H es un éster sulfónico adecuado.
- 65

195. El compuesto de la modalidad 194, en donde el éster sulfónico se selecciona de la sustancia química 126 (-COSC(CH₃)₃) y la sustancia química 128 (-SO₃CH(CH₃)C₇H₇).
- 5 196. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-195, en donde k es 1, 3, 11, 15, o 23.
197. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-196, en donde k es 1.
198. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-196, en donde k es 3.
- 10 199. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-196, en donde k es 11.
200. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-196, en donde k es 15.
- 15 201. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-196, en donde k es 23.
202. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-201, en donde n es 1 o 2.
203. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-202, en donde n es 1.
- 20 204. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-202, en donde n es 2.
205. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-204, en donde k es 1 y n es 1.
206. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-204, en donde k es 3 y n es 2.
- 25 207. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-204, en donde k es 11 y n es 2.
208. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-204, en donde k es 15 y n es 2.
- 30 209. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-204, en donde k es 23 y n es 2.
210. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-209, en donde está presente el preenzalizador.
211. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-209, en donde está ausente el preenzalizador.
- 35 212. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-211, que comprende al menos dos veces el elemento enlazador-1.
213. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-212, que incluye exactamente m veces el elemento enlazador-1, donde m es un número entero en el intervalo de 2-12.
- 40 214. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 2.
215. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 4.
- 45 216. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 6.
217. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 8.
- 50 218. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 10.
219. El compuesto de la modalidad 213, en donde m es 12.
220. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-219, donde el 1er y 2do poseenzalizador cada uno incluye exactamente s veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos un elemento enlazador adicional seleccionado del elemento enlazador-2 de la sustancia química 2, el elemento enlazador-3 de la sustancia química 3, el elemento enlazador-4 de la sustancia química 4, el elemento enlazador-5 de la sustancia química 5, y el elemento enlazador-6 de la sustancia química 6; en donde
- 60 en la sustancia química 4 el grupo ácido libre (-COOH) se sustituye con R₃, .
- en la sustancia química 2 el grupo amino libre (-NH₂) se sustituye con R₅, y
- 65 en la sustancia química 6 el grupo hidroxilo libre (-OH) se sustituye con R₄,
- en donde

- R₃ se selecciona de -COOH y grupos de protección adecuados para grupos de ácido carboxílico;
- R₄ se selecciona de -OH y grupos de protección adecuados para grupos hidroxilo; y
- 5 R₅ se selecciona de -NH₂ y grupos de protección adecuados para grupos amino.
221. El compuesto de la modalidad 220, en donde R₃ es -COOH.
- 10 222. El compuesto de la modalidad 220, en donde R₃ es un grupo de protección adecuado para un grupo de ácido carboxílico.
223. El compuesto de la modalidad 220, en donde el grupo de protección adecuado para un grupo de ácido carboxílico es un grupo éster adecuado.
- 15 224. El compuesto de la modalidad 223, en donde el grupo de éster adecuado se selecciona de la sustancia química 123 (-COOtBu), la sustancia química 124 (-COOBz), la sustancia química 125 (-COOMe), la sustancia química 126 (-COSC(CH₃)₃), y la sustancia química 127 (-COH₂CCl₃).
- 20 225. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-224, en donde R₄ es -OH.
226. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-224, en donde R₄ es un grupo de protección adecuado para un grupo hidroxilo.
- 25 227. El compuesto de la modalidad 226, en donde el grupo de protección adecuado para un grupo hidroxilo es un grupo éter adecuado o un grupo éster adecuado.
228. El compuesto de la modalidad 227, en donde el grupo éter adecuado, y el grupo éster adecuado, respectivamente, se seleccionan de los siguientes grupos éter y éster, respectivamente: sustancia química 129 (-OtBu), la sustancia química 130 (-OCH₂OCH₃), la sustancia química 131 (tetrahidropirano-2-iloxi), la sustancia química 132 (-OCH₂CHCH₂), la sustancia química 133 (-OBz), la sustancia química 134 (-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃), la sustancia química 135 (-OSi(C₆H₅)C(CH₃)₃), la sustancia química 136 (-OCOCH₃), y la sustancia química 137 (-OCOC₆H₅).
- 30 229. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-228, en donde R₅ se selecciona de -NH₂ y grupos de protección adecuados para grupos amino.
- 35 230. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-229, en donde R₅ es -NH₂.
231. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-229, en donde R₅ es un grupo de protección adecuado para un grupo amino.
- 40 232. El compuesto de la modalidad 231, en donde el grupo de protección adecuado para un grupo amino es un carbamato adecuado.
- 45 233. El compuesto de la modalidad 232, en donde el carbamato adecuado se selecciona de la sustancia química 138 (-NHFmoc), la sustancia química 139 (-NHBoc), y la sustancia química 140 (-NHCbz).
234. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-233, en donde cada uno del 1er posenlazador y 2do posenlazador comprende al menos dos de dichos elementos enlazadores adicionales, del mismo o diferente tipo.
- 50 235. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-234, donde cada uno del 1er posenlazador y 2do posenlazador comprende no más de cuatro de dichos elementos enlazadores adicionales, del mismo o diferente tipo.
236. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-235, en donde cada uno del 1er posenlazador y 2do posenlazador comprende no más de tres de dichos elementos enlazadores adicionales, del mismo o diferente tipo.
- 55 237. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-236, en donde el uno o más elemento(s) enlazador(es) adicional(es) seleccionado(s) del elemento enlazador-2 (eps-Lys), el elemento enlazador-4 (gGlu), y el elemento enlazador-6 (Ser) se encuentra(n) en la forma L.
- 60 238. El compuesto de cualquiera de las modalidades 220-237, en donde el uno o más elemento(s) enlazador(es) adicional(es) seleccionado(s) del elemento enlazador-3 (Trx) es un dirradical de ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico.
- 65 239. Un compuesto seleccionado de la sustancia química 90, sustancia química 91, sustancia química 92, sustancia química 93, sustancia química 94, sustancia química 95, sustancia química 96, sustancia química 97, sustancia

- química 98, sustancia química 99, sustancia química 100, sustancia química 101, sustancia química 102, sustancia química 103, sustancia química 104, sustancia química 105, sustancia química 106, sustancia química 107, sustancia química 108, sustancia química 109, sustancia química 110, sustancia química 111, sustancia química 112, sustancia química 113, sustancia química 114, sustancia química 115, y sustancia química 116; o una sal farmacéuticamente aceptable, amida, o éster del mismo.
- 5
240. El compuesto de la modalidad 239, en donde los núms. de las diferentes sustancias químicas se definen en las Tablas A y B en la descripción.
- 10
241. El compuesto de cualquiera de las modalidades 239-240, que es un compuesto de cualquiera de las modalidades 179-238.
242. El compuesto de cualquiera de las modalidades 179-241, que es un intermedio del derivado de GLP-1 de cualquiera de las modalidades 1-175.
- 15
243. Uso del compuesto de cualquiera de las modalidades 179-242 para la unión a un péptido o proteína biológicamente activo bajo la formación de un derivado de esta.
- 20
244. El uso de la modalidad 243 que tiene el efecto de prolongar la duración de la acción y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas in vivo del derivado en comparación con la del péptido o proteína biológicamente activo, en cualquier modelo animal relevante.
- 25
245. El uso de cualquiera de las modalidades 243-244, en donde el compuesto se une a un residuo de Lys del péptido o proteína biológicamente activo, bajo la formación de un enlace amida entre el grupo épsilon amino del residuo de Lys y
- 30
- i) si está presente un preenzalizador, el grupo -CO del preenzalizador, o
- ii) si está ausente un preenzalizador, el grupo -CO al cual se une el preenzalizador, con referencia a la Fórmula II.
246. El uso de cualquiera de las modalidades 243-245, en donde el péptido o proteína biológicamente activo es GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) o un análogo de este, preferentemente un análogo como se define en cualquiera de las modalidades 1-28.
- 35
247. Un método para preparar un derivado de un péptido o proteína biológicamente activo, cuyo método comprende unir un compuesto como se define en cualquiera de las modalidades 179-242 al péptido o proteína biológicamente activo.
- 40
248. El método de la modalidad 247 que comprende la etapa de sintetizar el compuesto, por ejemplo, en soporte sólido o mediante química en fase de solución.
249. El método de cualquiera de las modalidades 247-248, que comprende la etapa de unir el compuesto al péptido o proteína biológicamente activo, por ejemplo, mediante el uso de grupos de activación y protección apropiados.
- 45
250. El método de cualquiera de las modalidades 247-249, en donde el derivado tiene una duración de la acción mejorada y/o mejores propiedades farmacocinéticas in vivo en comparación con la del péptido farmacéutico, en cualquier modelo animal relevante.
- 50
251. El método de cualquiera de las modalidades 247-250, en donde el compuesto se une a un residuo de Lys del péptido o proteína biológicamente activo, bajo la formación de un enlace amida entre el grupo épsilon amino del residuo de Lys y
- 55
- i) si está presente un preenzalizador, el grupo -CO del preenzalizador, o
- ii) si está ausente un preenzalizador, el grupo -CO al cual se une el preenzalizador, con referencia a la Fórmula II.
252. El método de cualquiera de las modalidades 247-251, en donde el péptido o proteína biológicamente activo es GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1) o un análogo de este, preferentemente un análogo como se define en cualquiera de las modalidades 1-28.
- 60
253. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 179-242, que se lleva a cabo en soporte sólido o mediante química en fase de solución.
254. El método de la modalidad 253 que se lleva a cabo en soporte sólido.
- 65
255. El método de cualquiera de las modalidades 253-254, en donde se usan los grupos de activación y protección apropiados.

256. El método de cualquiera de las modalidades 253-255, en donde el compuesto se prepara en una resina adecuada.
- 5 257. El método de cualquiera de las modalidades 253-256, en donde un reactivo adecuadamente protegido disuelto en un solvente adecuado se acopla a la resina.
258. El método de cualquiera de las modalidades 253-257, en donde la protección se elimina mediante el tratamiento apropiado y se realizan una o más etapas de acoplamiento y desprotección subsecuentes, con etapa(s) intermedias de lavado de la resina.
- 10 259. El método de cualquiera de las modalidades 253-258, en donde se realiza un ciclo repetitivo de acoplamiento, lavado, eliminación de la protección, y lavado.
- 15 260. El método de cualquiera de las modalidades 253-259, que resulta en el compuesto bruto de cualquiera de las modalidades 179-242.
261. El método de cualquiera de las modalidades 253-260, en donde el compuesto se libera de la resina mediante el uso de un reactivo adecuado.
- 20 262. El método de cualquiera de las modalidades 253-261, en donde el compuesto se concentra, por ejemplo, se concentra hasta la sequedad *al vacío*.
263. El método de cualquiera de las modalidades 253-262, en donde el compuesto se purifica, por ejemplo mediante el uso de cromatografía rápida.
- 25 264. El método de cualquiera de las modalidades 253-265, en donde el compuesto se activa para acoplarse a un péptido o proteína biológicamente activo.
- 30 265. El método de cualquiera de las modalidades 253-264, en donde el compuesto activado se disuelve en un solvente adecuado.
266. El método de cualquiera de las modalidades 253-265, en donde el péptido o proteína biológicamente activo se disuelve en un solvente adecuado.
- 35 267. El método de cualquiera de las modalidades 253-266, en donde el compuesto activado se añade gota a gota al péptido o proteína disuelta bajo agitación a un pH adecuado durante un tiempo adecuado y después se deja durante un tiempo adecuado para que se produzca la reacción.
- 40 268. El método de cualquiera de las modalidades 253-267, en donde después de la reacción de unión el pH se cambia al punto isoelectrico del derivado resultante (conjugado de péptido-cadena lateral) y el derivado precipitado se aísla, por ejemplo mediante centrifugación.
269. El método de cualquiera de las modalidades 253-268, en donde el precipitado se lava en una o más etapas adicionales con un medio de lavado adecuado y luego se aísla, por ejemplo mediante centrifugación.
- 45 270. Un método para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 179-242, en donde el compuesto se prepara mediante química en fase de solución.
- 50 271. El método de la modalidad 270, en donde el compuesto se une a un péptido o proteína biológicamente activo mediante el uso de grupos de activación y protección adecuados.
272. El método de cualquiera de las modalidades 270-271, en donde para la unión del compuesto así preparado al péptido o proteína se aplican una o más etapas de cualquiera de las modalidades 264-269.
- 55 273. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178, que es un agonista del receptor de GLP-1.
274. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273, que es un agonista completo del receptor de GLP-1.
- 60 275. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-274, que es biológicamente activo in vitro.
276. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-275, que es potente in vitro.
- 65 277. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-276, que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano.

- 5 278. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-277, que es capaz de activar el receptor de GLP-1 humano en un ensayo con células enteras que expresan el receptor de GLP-1 humano, en donde el ensayo se lleva a cabo en ausencia de HSA (0 % de HSA).
279. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-278, donde la respuesta del receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de gen reportero, tal como el ensayo del Ejemplo 33.
- 10 280. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 273-279, en donde el agonismo del receptor de GLP-1, la actividad biológica in vitro, la potencia in vitro, o la capacidad de activar al receptor de GLP-1 humano, respectivamente, se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
281. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-280, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 300 pM o menor.
- 15 282. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-281, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 200 pM o menor.
283. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-282, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 100 pM o menor.
- 20 284. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-283, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 75 pM o menor.
285. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-284, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 50 pM o menor.
- 25 286. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-285, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 25 pM o menor.
- 30 287. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-286, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 15 pM o menor.
288. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-287, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de 10 pM o menor.
- 35 289. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-288, que tiene una potencia in vitro correspondiente a un EC_{50} de 7,0 pM o menor.
290. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-289, que tiene una potencia in vitro correspondiente a un EC_{50} de 5,0 pM o menor.
- 40 291. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-290, que tiene una potencia in vitro correspondiente a un EC_{50} de 3,0 pM o menor.
- 45 292. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-291, en donde la EC_{50} se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
293. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-292, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 30 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 50 294. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-293, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 20 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 55 295. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-294, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 10 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 60 296. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-295, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 7 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 65 297. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-296, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 5 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.

- 5 298. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-297, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 2 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 10 299. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-298, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} inferior a la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 15 300. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-299, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de la mitad de la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 20 301. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-300, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos del 30 % de la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 25 302. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-301, en donde la EC_{50} se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
- 30 303. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-302, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1.
- 35 304. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-303, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración baja de HSA (concentración del ensayo final máxima de 0,001 %).
- 40 305. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-304, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una alta concentración de HSA (concentración del ensayo final 2,0 %).
- 45 306. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 303-305, en donde la unión al receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de unión competitivo, tal como el ensayo del Ejemplo 34.
- 50 307. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 303-306, en donde la unión al receptor de GLP-1 humano in vitro se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34.
- 55 308. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-307, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 5,0 nM o menor.
- 60 309. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-308, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 3,0 nM o menor.
- 65 310. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-309, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 2,0 nM o menor.
311. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-310, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 1,0 nM o menor.
312. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-311, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,50 nM o menor.
313. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-312, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,30 nM o menor.
314. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-313, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,15 nM o menor.
315. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-314, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,10 nM o menor.
316. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 308-315, en donde la IC_{50} se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con una HSA máx. de 0,001 % (concentración del ensayo final).
317. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-316, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de menos de 10 veces la IC_{50} de semaglutida, en donde la IC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la IC_{50} del derivado.

318. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-317, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 8 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 5 319. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-318, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 6 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 10 320. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-319, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 4 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 15 321. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-320, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 2 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 20 322. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-321, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 25 323. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-322, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,50 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 30 324. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-323, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,25 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 35 325. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-324, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,15 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 36 326. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 317-325, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con un HSA máx. de 0,001 % (concentración del ensayo final).
- 37 327. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-326, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 300 nM o menor.
- 38 328. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-327, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 125 nM o menor.
- 39 329. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-328, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 75 nM o menor.
- 40 330. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-329, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 50 nM o menor.
- 41 331. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-330, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 30 nM o menor.
- 42 332. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-331, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 15 nM o menor.
- 43 333. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-332, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 8 nM o menor.
- 44 334. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 327-333, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final).
- 45 335. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-334, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 46 336. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-335, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,5 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.

ES 2 739 289 T3

337. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-336, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,25 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 5 338. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-337, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,10 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 10 339. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-338, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,050 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 15 340. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-339, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ inferior a 0,020 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 20 341. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 335-340, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final).
- 25 342. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-341, que tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas.
- 30 343. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-342, que tiene un aumento de la vida media y/o una disminución del aclaramiento.
- 35 344. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-343, que es adecuado para la administración una vez al mes.
- 40 345. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-344, para la administración s.c.
- 45 346. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-345, en donde el derivado se analiza in vivo en estudios farmacocinéticos (PK).
- 50 347. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-346, en donde el derivado se prueba en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, mono, perro, o cerdo.
- 55 348. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-347, que se compara con la semaglutida.
- 60 349. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-348, que tiene una vida media terminal mejorada (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. en comparación con la semaglutida.
- 65 350. El derivado de la modalidad 349, en donde la vida media terminal se determina in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. mediante el uso de cualquier protocolo del estudio adecuado, tal como el descrito en el Ejemplo 35.
351. El derivado de cualquiera de las modalidades 349-350, en donde la vida media terminal se determina in vivo en los minicerdos después de la administración i.v., esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
352. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-351, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 100 horas.
353. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-352, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 115 horas.
354. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-353, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 130 horas.
355. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-354, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 145 horas.
356. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-355, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 155 horas.
357. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-356, que tiene una vida media terminal (T_{1/2}) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 180 horas.

358. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-357, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 200 horas.
- 5 359. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-358, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 225 horas.
360. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-359, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,0 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 10 361. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-360, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,5 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 15 362. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-361, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,8 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 20 363. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-362, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 3,0 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 25 364. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-363, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 3,5 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 30 365. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-364, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 4,0 veces la vida media terminal de la semaglutida, determinada de la misma manera.
- 35 366. El derivado de cualquiera de las modalidades 352-365, en donde la vida media terminal ($T_{1/2}$) se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
367. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-366, que es potente in vivo.
368. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-367, que es potente in vivo cuando se determina en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, o cerdo.
- 40 369. El derivado de la modalidad 368, en donde el modelo animal es ratas Sprague Dawley.
370. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-369, en donde se determina un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos, en donde agudo se refiere preferentemente, a una inyección única por vía s.c. de una dosis adecuada del derivado en cuestión.
- 45 371. El derivado de la modalidad 370, en donde una dosis adecuada es 100 nmol/kg.
372. El derivado de la modalidad 370, en donde una dosis adecuada es 50 nmol/kg.
- 50 373. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-372, en donde se determina un efecto agudo sobre el peso corporal, y en donde agudo se refiere preferentemente, a una inyección única por vía s.c. de una dosis adecuada del derivado en cuestión.
374. El derivado de la modalidad 373, en donde una dosis adecuada es 100 nmol/kg.
- 55 375. El derivado de la modalidad 373, en donde una dosis adecuada es 50 nmol/kg.
376. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-375, en donde un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal se determina in vivo en ratas Sprague Dawley mediante el uso de cualquier protocolo y metodología del estudio adecuada, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 36.
- 60 377. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-376, en donde un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal se determina in vivo en ratas Sprague Dawley, esencialmente como se describe en el Ejemplo 36.
- 65 378. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-377, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -20 %, calculado como $\frac{[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos$

basal)]/(ingesta de alimentos basal)]x100 %], en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

5 379. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-378, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -25 %, calculado como $[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]/(\text{ingesta de alimentos basal}) \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

10 380. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-379, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -50 %, calculado como $[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]/(\text{ingesta de alimentos basal}) \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

15 381. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-380, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -75 %, calculado como $[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]/(\text{ingesta de alimentos basal}) \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

20 382. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-381, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -1 %, calculado como $[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]/(\text{peso corporal basal}) \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

25 383. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-382, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -4 %, calculado como $[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]/(\text{peso corporal basal}) \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

30 384. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-383, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -5 %, calculado como $[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]/(\text{peso corporal basal}) \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

35 385. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-384, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -8 %, calculado como $[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]/(\text{peso corporal basal}) \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

386. El derivado de cualquiera de las modalidades 367-385, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -12 %, calculado como $[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]/(\text{peso corporal basal}) \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.

40 387. Una composición farmacéutica que comprende un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-386, y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

388. Un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-386, para el uso como un medicamento.

45 389. Un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-386, para usar en

(i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;

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

55 (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;

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

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

- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 5 (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 10 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho,
- 15 derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 20 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 25 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 30 (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
- 35 390. Uso de un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-386, en la fabricación de un medicamento para
- 40 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- 45 (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 50 (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- 55 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o
- 60 prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 65

- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 5
- (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 10
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 15
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 20
- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- 25
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 30
- (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
- 35
391. Un método para
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- 40
- (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 45
- (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- 50
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 55
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 60
- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 65

- 5 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 10 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 15 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 20 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- 25 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- 30 (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tales como abuso de alcohol y/o abuso de drogas;
- en donde se administra una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-178 o 273-386.

35 Modalidades particulares adicionales

Las siguientes son modalidades particulares adicionales:

1. Un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula General I:

40 Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

45 Xaa₇ es L-histidina, ácido (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico, D-histidina, deamino-histidina, homohistidina, N^α-acetil-histidina, N^α-formil-histidina, N^α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina, o 4-piridilalanina;

Xaa₈ es Ala, Gly, Ser, Aib, (1-aminociclopropil) ácido carboxílico, o (1-aminociclobutil) ácido carboxílico;

Xaa₁₂ es Phe o Leu;

50 Xaa₁₆ es Val o Leu;

Xaa₁₈ es Ser, Val, Arg o Leu;

Xaa₁₉ es Tyr o Gln;

55 Xaa₂₀ es Leu o Met;

Xaa₂₂ es Gly o Glu;

60 Xaa₂₃ es Gln, Glu, o Arg;

Xaa₂₅ es Ala o Val;

Xaa₂₆ es Arg;

65 Xaa₂₇ es Glu o Leu;

Xaa₃₀ es Ala, Glu o Arg;

Xaa₃₁ es Trp o His;

5

Xaa₃₃ es Val;

Xaa₃₄ es Arg, His, Asn, o Gln;

10

Xaa₃₅ es Gly o Ala;

Xaa₃₆ es Arg o Gly;

15

Xaa₃₇ es Gly, Pro, o Lys;

Xaa₃₈ es Lys, o está ausente.

en donde al menos uno de Xaa₃₇ y Xaa₃₈ es Lys;

20

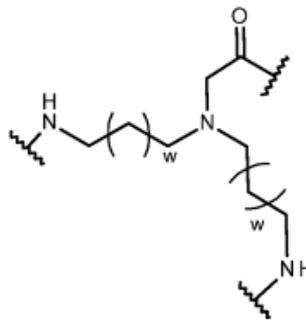
cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₇ o Xaa₃₈,

cuya cadena lateral comprende:

25

(i) un enlazador ramificado de la sustancia química de la fórmula. 11

sustancia química 11:



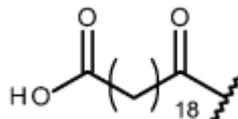
30

en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2;

(ii) un 1er y un 2do prolongador seleccionado de la sustancia química 12 y la sustancia química 13:

35

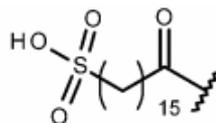
sustancia química 12:



40

y

sustancia química 13:



45

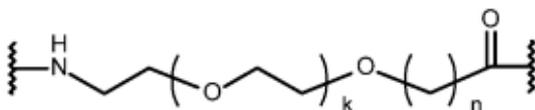
y

50

(iii) al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

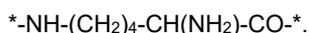
sustancia química 1:

55

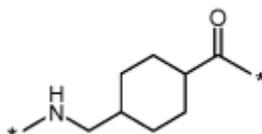


- 5
- en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23 y n es un número entero en el intervalo de 1-5;
- en donde el enlazador ramificado se conecta
- 10
- a) en su extremo –CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₇ o Xaa₃₈, mediante un preenzalizador opcional, y
- b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo –CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente,
- 15
- a través de un 1er y un 2do posenzalizador, respectivamente; y
- en donde al menos uno del preenzalizador, el 1er posenzalizador, y el 2do posenzalizador comprende el elemento enlazador-1;
- 20
- o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. El derivado de la modalidad 1, en donde Xaa₇ es L-histidina, o deamino-histidina; Xaa₈ es Aib; Xaa₁₂ es Phe; Xaa₁₆ es Val; Xaa₁₈ es Ser; Xaa₁₉ es Tyr; Xaa₂₀ es Leu; Xaa₂₂ es Glu; Xaa₂₃ es Gln; Xaa₂₅ es Ala; Xaa₂₆ es Arg; Xaa₂₇ es Glu; Xaa₃₀ es Ala; Xaa₃₁ es Trp; Xaa₃₃ es Val; Xaa₃₄ es Arg; Xaa₃₅ es Gly; Xaa₃₆ es Arg; Xaa₃₇ es Pro, o Lys; y Xaa₃₈ es Lys, o se ausenta; y en donde al menos uno de Xaa₃₇ y Xaa₃₈ es Lys.
- 25
3. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-2, en donde uno de Xaa₃₇ y Xaa₃₈ es Lys.
4. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde el análogo de GLP-1 se selecciona de los péptidos de SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, y la SEQ ID NO: 4.
- 30
5. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde cada uno del 1er y el 2do prolongador es la sustancia química 12.
6. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde cada uno del 1er y el 2do prolongador es la sustancia química 13.
- 35
7. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₇.
8. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde la cadena lateral se une al residuo de Lys de Xaa₃₈.
- 40
9. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde en la sustancia química 11 w es 1.
10. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-9, que comprende al menos dos veces el elemento enlazador-1.
- 45
11. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-10, que incluye exactamente m veces el elemento enlazador-1, donde m es un número entero en el intervalo de 2-12.
- 50
12. El derivado de la modalidad 11, en donde m es 2.
13. El derivado de la modalidad 11, en donde m es 6.
14. El derivado de la modalidad 11, en donde m es 8.
- 55
15. El derivado de la modalidad 11, en donde m es 10.
16. El derivado de la modalidad 11, en donde m es 12.
- 60
17. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-16, que comprende al menos un grupo que consiste en q elemento enlazador-1 yuxtapuesto, donde q es un número entero en el intervalo de 1-6, y donde se yuxtapuesto significa conectado mutuamente, mediante enlaces amida.
- 65
18. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-16, que comprende al menos un grupo que consiste en q elemento enlazador-1 en una fila, conectado por medio de enlaces amida, donde q es un número entero en el intervalo de 1-6.

- 5
19. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 1.
20. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 2.
21. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 3.
22. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 4.
- 10 23. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 5.
24. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, en donde q es 6.
- 15 25. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, que incluye exactamente uno de dichos grupos.
26. El derivado de la modalidad 25, en donde q es 2, 4, o 6.
27. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, que incluye exactamente dos de dichos grupos.
- 20 28. El derivado de la modalidad 27, en donde q es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.
29. El derivado de cualquiera de las modalidades 17-18, que incluye exactamente tres de dichos grupos.
- 25 30. El derivado de la modalidad 29, en donde q es 2 o 4.
31. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde k es 1, 3, 11, 15, o 23.
32. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde n es 1 o 2.
- 30 33. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde k es 1 y n es 1.
34. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde k es 3 y n es 2.
- 35 35. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde k es 11 y n es 2.
36. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde k es 15 y n es 2.
37. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-32 en donde k es 23 y n es 2.
- 40 38. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-37, que comprende un elemento enlazador-2 de la fórmula de la sustancia química 2:



- 45 39. El derivado de la modalidad 38, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de Lys.
40. El derivado de cualquiera de las modalidades 38-39, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de eps-Lys.
- 50 41. El derivado de cualquiera de las modalidades 38-40, en donde la sustancia química 2 es un dirradical de L-eps-Lys.
42. El derivado de cualquiera de las modalidades 38-41, que comprende p veces el elemento enlazador-2, donde p es un número entero en el intervalo de 0-2.
- 55 43. El derivado de la modalidad 42, en donde p es 2.
44. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-43, que comprende un elemento enlazador-3 de la fórmula de la sustancia química 3:
- 60



65

45. El derivado de la modalidad 44, en donde la sustancia química 3 es un dirradical de ácido tranexámico.

46. El derivado de cualquiera de las modalidades 44-45, en donde la sustancia química 3 es un dirradical de ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico.

5 47. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-46, que comprende un elemento enlazador-4 de la fórmula de la sustancia química 4:



10 48. El derivado de la modalidad 47, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de Glu.

49. El derivado de cualquiera de las modalidades 47-48, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de gGlu.

15 50. El derivado de cualquiera de las modalidades 47-49, en donde la sustancia química 4 es un dirradical de L-gGlu.

51. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-50, que comprende un elemento enlazador-5 de la fórmula de la sustancia química 5:



52. El derivado de la modalidad 51, en donde la sustancia química 5 es un dirradical de ácido 4-amino butanoico.

25 53. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-52, que comprende el preenzalizador.

54. El derivado de la modalidad 53, donde el enlazador ramificado está conectado, en su extremo -CO, al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa37 o Xaa38, a través del preenzalizador.

30 55. El derivado de cualquiera de las modalidades 53-54, en donde el preenzalizador incluye exactamente q veces el elemento enlazador-1, donde q es 2, 4, o 6.

56. El derivado de la modalidad 55, en donde q es 2.

35 57. El derivado de la modalidad 55, en donde q es 4.

58. El derivado de la modalidad 55, en donde q es 6.

59. El derivado de cualquiera de las modalidades 53-58, en donde k es 1.

40 60. El derivado de cualquiera de las modalidades 53-59, en donde n es 1.

61. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-52, que no comprende el preenzalizador.

45 62. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-52, donde el enlazador ramificado está conectado directamente, en su extremo -CO, al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa37 o Xaa38.

50 63. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-62, en donde el 1er y el 2do poseenzalizador incluye cada uno exactamente s veces el elemento enlazador-1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos un elemento enlazador adicional seleccionado del elemento enlazador-2, el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4, y el elemento enlazador-5.

55 64. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-63, en donde el 1er y el 2do poseenzalizador incluye cada uno exactamente s veces el elemento enlazador-1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos dos elementos enlazadores adicionales seleccionados del elemento enlazador-2, elemento enlazador-3, elemento enlazador-4, y elemento enlazador-5.

60 65. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-64, en donde cada uno del 1er y el 2do poseenzalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y cinco veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseenzalizador está conectado en su extremo -NH al extremo -CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo -CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

65 66. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-64, en donde cada uno del 1er y el 2do poseenzalizador consiste en dos veces el elemento enlazador-2, y cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el

cada uno del 1er y el 2do poseñizador está conectado en su extremo –NH al extremo –CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.

- 5 78. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-64, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñizador consiste en el elemento enlazador-5, dos veces el elemento enlazador-2 y seis veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñizador está conectado en su extremo –NH al extremo –CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.
- 10 79. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-64, en donde cada uno del 1er y el 2do poseñizador consiste en el elemento enlazador-5, el elemento enlazador-4 y cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado a través de enlaces amida y en la secuencia indicada, y en donde cada uno del 1er y el 2do poseñizador está conectado en su extremo –NH al extremo –CO del 1er y el 2do prolongador, respectivamente, y en su extremo –CO a cada uno de los extremos -NH del enlazador ramificado.
- 15 80. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-79, en donde el preenzizador consiste en dos veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectado por uniones amida, y en donde el preenzizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo amino épsilon del residuo Lys de Xaa37 o Xaa38.
- 20 81. El derivado de la modalidad 80, en donde el 1er y el 2do poseñizador son como se define en la modalidad 74.
- 25 82. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-79, en donde el preenzizador consiste en cuatro veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados por uniones amida, y en donde el preenzizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo amino épsilon del residuo Lys de Xaa37 o Xaa38.
- 30 83. El derivado de la modalidad 82, en donde el 1er y el 2do poseñizador son como se define en la modalidad 75.
- 30 84. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-79, en donde el preenzizador consiste en seis veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1 donde k es 1 y n es 1, interconectados por enlaces amida, y en donde el preenzizador se conecta en su extremo –NH al extremo –CO del enlazador ramificado, y en su extremo –CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa37 o Xaa38.
- 35 85. El derivado de la modalidad 84, en donde el 1er y el 2do poseñizador son como se define en la modalidad 76.
86. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-85, en donde el enlazador ramificado se conecta, a través de enlaces amida,
- 40 a) en su extremo –CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₇ o Xaa₃₈, mediante el preenzizador opcional, y
- b) en cada uno de sus dos extremos -N al extremo –CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseñizador, respectivamente.
- 45 87. Un derivado de GLP-1, preferentemente el derivado de cualquiera de las modalidades 1-86, que se selecciona de la sustancia química 21, sustancia química 22, sustancia química 23, sustancia química 24, sustancia química 25, sustancia química 26, sustancia química 27, sustancia química 28, sustancia química 29, sustancia química 30, sustancia química 31, sustancia química 32, sustancia química 33, sustancia química 34; sustancia química 35, y
- 50 sustancia química 36; o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables de estos.
88. Un derivado de GLP-1, preferentemente el derivado de cualquiera de las modalidades 1-87, que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-16, o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 89. Un análogo de GLP-1 que comprende los siguientes cambios en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1): (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P), o (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K).
90. El análogo de GLP-1 de la modalidad 89, que se selecciona de los siguientes análogos de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1): (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), and (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K); o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 91. El análogo de GLP-1 de cualquiera de las modalidades 89-90, que es un péptido seleccionado de la SEQ ID NO: 3, y la SEQ ID NO: 4; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.
- 65 92. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-91, que es un agonista del receptor de GLP-1.

93. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-92, que es un agonista del receptor de GLP-1 completo.
- 5 94. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-93, que es biológicamente activo in vitro.
95. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-94, que es potente in vivo.
96. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-95, que es capaz de activar al receptor de GLP-1 humano.
- 10 97. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-96, que es capaz de activar al receptor de GLP-1 humano en un ensayo con células enteras que expresan el receptor de GLP-1 humano, en donde el ensayo se lleva a cabo en ausencia de HSA (0 % de HSA).
- 15 98. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-98, donde la respuesta del receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de gen reportero, tal como el ensayo del Ejemplo 33.
99. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 92-98, en donde el agonismo del receptor de GLP-1, la actividad biológica in vitro, la potencia in vitro, o la capacidad de activar al receptor de GLP-1 humano, respectivamente, se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
- 20 100. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-99, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 300 pM o menor.
- 25 101. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-100, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 200 pM o menor.
102. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-101, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 100 pM o menor.
- 30 103. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-102, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 75 pM o menor.
104. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-103, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 50 pM o menor.
- 35 105. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-104, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 25 pM o menor.
- 40 106. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-105, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 15 pM o menor.
107. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-106, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 10 pM o menor.
- 45 108. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-107, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de 7 pM o menor.
109. El derivado de cualquiera de las modalidades 100-108, en donde la EC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
- 50 110. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-109, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de menos de 30 veces la EC₅₀ de semaglutida, en donde la EC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la EC₅₀ del derivado.
- 55 111. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-110, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de menos de 20 veces la EC₅₀ de semaglutida, en donde la EC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la EC₅₀ del derivado.
- 60 112. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-111, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de menos de 10 veces la EC₅₀ de semaglutida, en donde la EC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la EC₅₀ del derivado.
- 65 113. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-112, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC₅₀ de menos de 7 veces la EC₅₀ de semaglutida, en donde la EC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la EC₅₀ del derivado.

- 5 114. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-113, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 5 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
115. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-114, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} de menos de 2 veces la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 10 116. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-115, que tiene una potencia in vitro correspondiente a una EC_{50} menor a la EC_{50} de semaglutida, en donde la EC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la EC_{50} del derivado.
- 15 117. El derivado de cualquiera de las modalidades 110-116, en donde la EC_{50} se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 33.
118. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-117, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1.
- 20 119. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-118, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una concentración baja de HSA (concentración máx. del ensayo final de 0,001 %).
120. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-119, que es capaz de unirse al receptor de GLP-1 a una alta concentración de HSA (concentración del ensayo final de 2,0 %).
- 25 121. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 118-120, en donde la unión al receptor de GLP-1 humano se mide en un ensayo de unión competitivo, tal como el ensayo del Ejemplo 34.
122. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 118-121, en donde la unión al receptor de GLP-1 humano in vitro se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34.
- 30 123. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-122, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 5,0 nM o mayor.
- 35 124. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-123, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 3,0 nM o mayor.
125. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-124, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 2,0 nM o mayor.
- 40 126. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-125, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 1,0 nM o mayor.
- 45 127. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-126, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,50 nM o mayor.
- 50 128. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-127, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,30 nM o mayor.
129. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-128, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de 0,15 nM o mayor.
- 55 130. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 123-129, en donde la IC_{50} se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con un HSA máx. de 0,001 % (concentración del ensayo final).
131. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-130, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de menos de 10 veces la IC_{50} de semaglutida, en donde la IC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la IC_{50} del derivado.
- 60 132. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-131, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de menos de 8 veces la IC_{50} de semaglutida, en donde la IC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la IC_{50} del derivado.
- 65 133. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-132, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC_{50} de menos de 6 veces la IC_{50} de semaglutida, en donde la IC_{50} de semaglutida se determina de la misma manera que la IC_{50} del derivado.

134. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-133, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 4 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 5 135. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-134, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 2 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 10 136. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-135, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ menor que la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 15 137. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-136, que a una concentración baja de HSA es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de menos de 0,50 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
- 20 138. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 131-137, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con un HSA máx. de 0,001 % (concentración del ensayo final).
- 25 139. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-138, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 300 nM o mayor.
- 30 140. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-139, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 125 nM o mayor.
- 35 141. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-140, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 75 nM o mayor.
- 40 142. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-141, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 50 nM o mayor.
- 45 143. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-142, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 30 nM o mayor.
- 50 144. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-143, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ de 15 nM o mayor.
- 55 145. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 139-144, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con un 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final).
- 60 146. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-145, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con un IC₅₀ inferior al IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que el IC₅₀ del derivado.
- 65 147. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-146, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ menor a 0,5 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
148. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-147, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ menor a 0,25 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
149. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-148, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ menor a 0,10 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
150. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 1-149, que a 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final) es capaz de unirse al receptor de GLP-1 humano con una IC₅₀ menor a 0,050 veces la IC₅₀ de semaglutida, en donde la IC₅₀ de semaglutida se determina de la misma manera que la IC₅₀ del derivado.
151. El derivado o análogo de cualquiera de las modalidades 146-150, en donde la IC₅₀ se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, en una reacción con un 2,0 % de HSA (concentración del ensayo final).
152. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-151, que tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas.

153. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-152, que tiene un aumento de la vida media y/o una disminución del aclaramiento.
- 5 154. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-153, que es adecuado para la administración una vez al mes.
155. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-154, para la administración s.c.
156. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-155, en donde el derivado se analiza in vivo en estudios farmacocinéticos (PK).
- 10 157. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-156, en donde el derivado se prueba en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, mono, perro, o cerdo.
158. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-157, que se compara con la semaglutida.
- 15 159. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-158, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. en comparación con la semaglutida.
160. El derivado de la modalidad 159, en donde la vida media terminal se determina in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. mediante el uso de cualquier protocolo del estudio adecuado, tal como el descrito en el Ejemplo 35.
- 20 161. El derivado de cualquiera de las modalidades 159-160, en donde la vida media terminal se determina in vivo en los minicerdos después de la administración i.v., esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
- 25 162. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-161, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 100 horas.
163. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-162, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 115 horas.
- 30 164. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-163, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 130 horas.
- 35 165. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-164, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 145 horas.
166. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-165, que tiene una vida media terminal mejorada ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 155 horas.
- 40 167. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-166, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,0 veces la vida media terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 45 168. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-167, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,5 veces la vida media terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
- 50 169. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-168, que tiene una vida media terminal ($T_{1/2}$) in vivo en los minicerdos después de la administración i.v. de al menos 2,8 veces la vida media terminal de semaglutida, determinada de la misma manera.
170. El derivado de cualquiera de las modalidades 162-169, en donde la vida media terminal ($T_{1/2}$) se determina esencialmente como se describe en el Ejemplo 35.
- 55 171. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-170, que es potente in vivo.
172. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-171, que es potente in vivo cuando se determina en cualquier modelo animal adecuado, tal como ratón, rata, o cerdo.
- 60 173. El derivado de la modalidad 172, en donde el modelo animal es ratas Sprague Dawley.
174. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-173, en donde se determina un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos, en donde agudo preferentemente se refiere a una inyección única por vía s.c. de 100 nmol/kg del derivado en cuestión.
- 65

175. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-174, en donde se determina un efecto agudo sobre el peso corporal, y en donde agudo preferentemente se refiere a una inyección única por vía s.c. de 100 nmol/kg del derivado en cuestión.
- 5 176. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-175, en donde un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal se determina in vivo en ratas Sprague Dawley mediante el uso de cualquier protocolo y metodología del estudio adecuada, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 36.
- 10 177. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-176, en donde un efecto agudo sobre la ingesta de alimentos y/o el peso corporal se determina in vivo en ratas Sprague Dawley, esencialmente como se describe en el Ejemplo 36.
- 15 178. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-177, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -25 %, calculado como $\frac{[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]}{(\text{ingesta de alimentos basal})} \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 20 179. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-178, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -50 %, calculado como $\frac{[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]}{(\text{ingesta de alimentos basal})} \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 25 180. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-179, en donde el efecto agudo es un cambio en la ingesta de alimentos a 48 h de al menos -75 %, calculado como $\frac{[(\text{ingesta de alimentos a las 48 h}) - (\text{ingesta de alimentos basal})]}{(\text{ingesta de alimentos basal})} \times 100 \%$, en donde ingesta de alimentos basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 30 181. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-180, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -5 %, calculado como $\frac{[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]}{(\text{peso corporal basal})} \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 35 182. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-181, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -8 %, calculado como $\frac{[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]}{(\text{peso corporal basal})} \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 40 183. El derivado de cualquiera de las modalidades 174-182, en donde el efecto agudo es un cambio en el peso corporal a 48 h de al menos -12 %, calculado como $\frac{[(\text{peso corporal a las 48 h}) - (\text{peso corporal basal})]}{(\text{peso corporal basal})} \times 100 \%$, en donde peso corporal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento.
- 45 184. Una composición farmacéutica que comprende un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-183, y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
- 50 185. Un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-183, para el uso como un medicamento.
- 55 186. Un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-183, para su uso en
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;

- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 5 (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 10 (viii) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 15 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 20 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 25 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- 30 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 35 (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
- 40 187. Uso de un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-183, en la fabricación de un medicamento para
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- 45 (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 50 (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- 55 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 60 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 65

- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 5
- (viii) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 10
- (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 15
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 20
- (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- 25
- (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 30
- (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
- 35
188. Un método para
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- 40
- (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 45
- (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- 50
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 55
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 60
- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 65

(viii) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

(ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;

(x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;

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

(xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;

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

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

en donde se administra una cantidad farmacéuticamente activa de un derivado o un análogo de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-183.

Modalidades todavía particulares adicionales

Las siguientes son todavía modalidades particulares descritas en la presente:

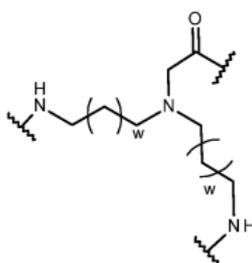
1. Un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula General I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

Xaa₇ es L-histidina, (S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)-propiónico ácido, D-histidina, deamino-histidina, homohistidina, N^α-acetil-histidina, N^α-formil-histidina, N^α-metil-histidina, 3-piridilalanina, 2-piridilalanina, o 4-piridilalanina; Xaa₈ es Ala, Gly, Ser, Aib, (1-aminociclopropil) ácido carboxílico, o (1-aminociclobutil) ácido carboxílico; Xaa₁₂ es Phe o Leu; Xaa₁₆ es Val o Leu; Xaa₁₈ es Ser, Val, Arg o Leu; Xaa₁₉ es Tyr o Gln; Xaa₂₀ es Leu o Met; Xaa₂₂ es Gly o Glu; Xaa₂₃ es Gln, Glu o Arg; Xaa₂₅ es Ala o Val; Xaa₂₆ es Arg; Xaa₂₇ es Glu o Leu; Xaa₃₀ es Ala, Glu o Arg; Xaa₃₁ es Trp o His; Xaa₃₃ es Val; Xaa₃₄ es Arg, His, Asn o Gln; Xaa₃₅ es Gly o Ala; Xaa₃₆ es Arg o Gly; Xaa₃₇ es Gly, Pro o Lys; Xaa₃₈ es Lys o está ausente; en donde al menos uno de Xaa₃₇ y Xaa₃₈ es Lys; cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₇ o Xaa₃₈, cuya cadena lateral comprende:

(i) un enlazador ramificado de la sustancia química de la fórmula. 11

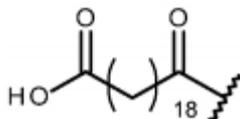
sustancia química 11:



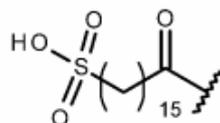
en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2;

(ii) un 1er y un 2do prolongador seleccionado de la sustancia química 12 y la sustancia química 13:

sustancia química 12:



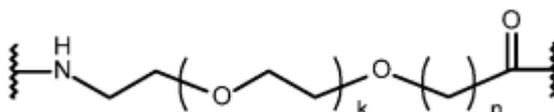
sustancia química 13:



y

(iii) al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

sustancia química 1:



en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23 y n es un número entero en el intervalo de 1-5; en donde el enlazador ramificado se conecta

a) en su extremo $-\text{CO}$ al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₇ o Xaa₃₈, mediante un preenzador opcional, y

b) en cada uno de sus dos extremos $-\text{NH}$ al extremo $-\text{CO}$ de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do posenzador, respectivamente; y

en donde al menos uno del preenzador, el 1er posenzador, y el 2do posenzador comprende el elemento enlazador-1;

o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El derivado de la modalidad 1, en donde w es 1.

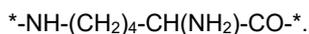
3. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-2, que incluye exactamente m veces el elemento enlazador-1, donde m es un número entero en el intervalo de 2-12.

4. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-3, en donde k es 1, 3, 11, 15, o 23.

5. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde n es 1 o 2.

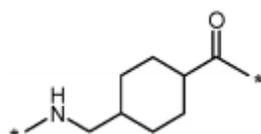
6. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-5, que comprende un elemento enlazador-2 de la fórmula de la sustancia química.

sustancia química 2:



7. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-6, que comprende un elemento enlazador-3 de la fórmula

sustancia química 3:



8. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-7, que comprende un elemento enlazador-4 de la fórmula
- sustancia química 4: $*\text{-NH-CH}(\text{COOH})\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$.
9. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-8, que comprende un elemento enlazador-5 de la fórmula
- sustancia química 5: $*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-CO-}^*$.
10. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-9, que comprende el preenzimador.
11. El derivado de cualquiera de las modalidades 1-9, que no comprende el preenzimador.
12. Un derivado de GLP-1 seleccionado de la sustancia química 21, sustancia química 22, sustancia química 23, sustancia química 24, sustancia química 25, sustancia química 26, sustancia química 27, sustancia química 28, sustancia química 29, sustancia química 30, sustancia química 31, sustancia química 32, sustancia química 33, sustancia química 34; sustancia química 35, y sustancia química 36; o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables de estos.
13. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-12, y un excipiente aceptable farmacéuticamente.
14. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-12, para el uso como un medicamento.
15. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-12, para el uso en.
- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- (viii) la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (ateroesclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;

(ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;

5 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;

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

15 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;

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

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

25 En algunas modalidades el derivado de GLP-1 de la invención no se selecciona de la sustancia química 21, sustancia química 22, sustancia química 23, sustancia química 24, sustancia química 25, sustancia química 26, sustancia química 27, sustancia química 28, sustancia química 29, sustancia química 30, sustancia química 31, sustancia química 32, sustancia química 33, sustancia química 34, sustancia química 35, sustancia química 36, sustancia química 37, sustancia química 38, sustancia química 39, sustancia química 40, sustancia química 41, sustancia química 42, sustancia química 43, sustancia química 44, sustancia química 45, sustancia química 46, sustancia química 47, sustancia química 48, sustancia química 49, sustancia química 50, la sustancia química 51, y la sustancia química 52; y también no es una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de estos.

30 En algunas modalidades el análogo de GLP-1 de la invención no se selecciona de la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7, y la SEQ ID NO: 8; y tampoco es una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de estas.

35 En algunas modalidades el producto intermedio no se selecciona de la sustancia química 90, sustancia química 91, sustancia química 92, sustancia química 93, sustancia química 94, sustancia química 95, sustancia química 96, sustancia química 97, sustancia química 98, sustancia química 99, sustancia química 100, sustancia química 101, sustancia química 102, sustancia química 103, sustancia química 104, sustancia química 105, sustancia química 106, sustancia química 107, sustancia química 108, sustancia química 109, sustancia química 110, sustancia química 111, sustancia química 112, sustancia química 113, sustancia química 114, la sustancia química 115, y la sustancia química 116; y también no es una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de estos.

EJEMPLOS

45 Esta parte experimental comienza con una lista de abreviaturas y le continúa una sección que incluye los métodos generales para sintetizar y caracterizar los análogos y derivados de la invención. Después le continúa una serie de ejemplos que se relacionan con la preparación de derivados de GLP-1 específicos y al final se ha incluido una serie de ejemplos relacionados con la actividad y las propiedades de estos análogos y derivados (sección titulada métodos farmacológicos).

50 Los ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Lista de abreviaturas

55 Aib: α - ácido aminoisobutírico (ácido 2-aminoisobutírico)

Abu: ácido 4-aminobutanoico

AcOH: ácido acético

60 Ado: ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico

API: Ingrediente farmacéutico activo

65 AUC: Área bajo la curva

	BG: Glucosa en sangre
	BHK: Riñón de Hámster Bebé
5	BW: Peso Corporal
	Boc: t-butiloxicarbonilo
	Bom: benciloximetilo
10	BSA: Albúmina sérica bovina
	Bz: bencilo
	BW: peso corporal
15	Diácido C20: ácido icosanodioico
	CAS: Servicio de Resúmenes sustancia químicas
20	Cl: 2-clorotritilo
	colidina: 2,4,6-trimetilpiridina
	COOBz: Benciloxicarbonilo
25	COOMe: Metoxicarbonilo
	COOtBu: terc-butoxicarbonilo
30	DCM: diclorometano
	Dde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo
	DIC: diisopropilcarbodiimida
35	DIPEA: diisopropiletilamina
	DMEM: Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)
40	dPEG: polietilenglicol discreto
	EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
	EGTA: ácido etilenglicol tetraacético
45	FCS: Suero de Ternera Fetal
	Fmoc: 9-fluorenilmetiloxicarbonilo
50	FI: ingesta de alimentos
	HATU: (O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato)
	HBTU: (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3 tetrametiluronio hexafluorofosfato)
55	HEPES: Ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico
	HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol o hexafluoroisopropanol
60	HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento
65	HSA: Albúmina sérica humana

	IBMX: 3-isobutil-1-metilxantina
5	Imp: ácido imidazopropiónico (ácido 3-(Imidazol-5-il)propanoico), el nombre alternativo es deamino histidina
	Inp: ácido isonipetótico
	i.v. = intravenosamente
10	ivDde: 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutilo
	IVGTT: Prueba de Tolerancia a Glucosa Intravenosa
15	LCMS: Cromatografía Líquida Espectroscopía de masas
	LYD: Landrace Yorkshire Duroc
	MALDI-MS:
20	Ver MALDI-TOF MS
	MALDI-TOF MS: Espectroscopía de masas de tiempo de vuelo de Desorción/Ionización láser asistida por matriz
25	MeOH: metanol
	Mmt: 4-metoxitritilo
	Mtt: 4-metiltritilo
30	NHBoc: terc-butoxicarbonilamino
	NHCbz: Benciloxicarbonilamino
35	NHFmoc: 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo
	NMP: N-metil pirrolidona
	OBz: benciloxi
40	OPfp: 2,3,4,5,6-pentafluorofenoxi
	OPnp: 4-nitrofenoxi
45	OSuc: (2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi
	OtBu: éster terc butilo
	Oxyma Pure®: Éster etílico de ácido ciano-hidroxiimino-acético
50	Pbf: 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo
	PBS: Solución salina tamponada con fosfato
55	PD: Farmacodinámica
	PEG: polietilenglicol
	Pen/Strep: Penicilina/Estreptomicina
60	PK: Farmacocinética
	PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
65	RP: Fase inversa
	RP-HPLC: Cromatografía Líquida de alto rendimiento de fase inversa

	RT: Temperatura ambiente
5	Rt: Tiempo de retención s.c.: subcutáneamente
	SD: Desviación estándar
10	SEC-HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución de Exclusión de Tamaño SEM: Error estándar de la media
15	SPA: Ensayo de Proximidad por Centelleo SPPS: Síntesis de péptidos en fase sólida Ácido sulfónico-C16: Ácido 16-sulfhexadecanoico
20	tBu: terc butilo TFA: ácido trifluoroacético
25	TIS: triisopropilsilano TLC: Cromatografía de Capa Delgada Tos: tosilato (o para-toluenosulfonilo)
30	Tris: tris(hidroximetil)aminometano o 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol Trt: trifenilmetilo (tritilo)
35	Trx: ácido tranexámico (ácido trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico) UPLC: Cromatografía líquida de ultra rendimiento
	Materiales y Métodos Especiales
40	Ácido icosanodioico mono-terc-butil éster Ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico
45	Ácido Fmoc-15-amino-4,7,10,13-tetraoxapentadecanoico Ácido 1-(9-fluorenilmetiloxicarbonil)amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxanonatriacontan-39-oico alfa-(9-fluorenilmetiloxicarbonil)amino-omega-carboxi hexadeca(etilenglicol)
50	Ácido Fmoc-tranexámico Ácido Fmoc-isonipetético
55	Boc-Lys(Fmoc)-OH Ácido 4-(Fmoc-amino)butírico Fmoc-Glu-OtBu
60	N,N-bis(N'-Fmoc-3-aminopropil)-glicina hemisulfato de potasio ácido 16-sulfo-hexadecanoico
65	Resina Fmoc-Lys(Mtt)-Wang Métodos Químicos

Esta sección se divide en dos: La sección A que se relaciona con los métodos generales (de preparación (A1) y de detección y caracterización (A2)) y la sección B, en la que se describe la preparación y caracterización de varios compuestos de ejemplos específicos.

5

A. Métodos Generales

A1. Métodos de preparación

10 Esta sección se refiere a métodos para la síntesis de péptidos en fase sólida (métodos SPPS, que incluyen métodos para la desprotección de aminoácidos, métodos para escindir el péptido de la resina y para su purificación), así como también métodos para detectar y caracterizar el péptido resultante (métodos de LCMS, MALDI y UPLC). La síntesis de los péptidos en fase sólida puede mejorarse en algunos casos mediante el uso de dipéptidos protegidos en el enlace amida del dipéptido con un grupo que puede escindirse en condiciones ácidas tales como, pero sin limitarse a, 2-Fmoc-oxi-4-metoxibencilo o 2,4,6-trimetoxibencilo. En los casos en que está presente una serina o una treonina en el péptido, pueden usarse dipéptidos de pseudoprolina (disponibles de, por ejemplo, Novobiochem, ver además W.R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403). Los derivados de aminoácidos protegidos con Fmoc usados fueron el estándar recomendado: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, o Fmoc-Val-OH etc. disponibles de, por ejemplo Anaspec, Bachem, Iris Biotech, o Novabiochem Cuando no se especifica otra cosa se usa la forma L natural de los aminoácidos. El aminoácido N-terminal se protegió con Boc en el grupo alfa amino (por ejemplo, se usó Boc-His(Boc)-OH, o Boc-His(Trt)-OH para los péptidos con His en el N-terminal). En caso de unión de la cadena lateral modular o de una porción de unión al albúmina mediante el uso de SPPS, se usaron los siguientes bloques protegidos adecuadamente tales como, pero sin limitarse a, ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, ácido Fmoc-tranexámico, Fmoc-Glu-OtBu, y ácido icosanedioico mono-terc-butil éster. Todas las operaciones indicadas a continuación se realizaron a una escala de síntesis de 250 μmol.

30 1. Síntesis de la cadena principal peptídica protegida unida a la resina

Método: SPPS_P

35 SPPS_P se realizó en un sintetizador de péptidos en fase sólida Prelude de Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 Estados Unidos) a una escala de 250 μmol mediante el uso de un exceso de seis veces de Fmoc-aminoácidos (300 mM en NMP con HOAt 300 mM u Oxyma Pure®) con respecto a la carga de resina, por ejemplo, baja carga de resina Fmoc-Lys(Mtt)-Wang (0,35 mmol/g). La desprotección de Fmoc se realizó mediante el uso de piperidina al 20 % en NMP. El acoplamiento se realizó mediante el uso 3 : 3 : 3 : 4 aminoácido/(HOAt o Oxyma Pure®)/DIC/colidina en NMP. Se realizaron lavados superiores con NMP y DCM (7 ml, 0,5 min, 2 x 2 cada uno) entre las etapas de desprotección y acoplamiento. Los tiempos de acoplamiento fueron generalmente de 60 minutos. Algunos aminoácidos que incluyen, pero no se limitan a, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Aib-OH o Boc-His(Trt)-OH estaban "dobles acoplados", lo que significa que después del primer acoplamiento (por ejemplo, 60 min), la resina se drena y se añaden más reactivos (aminoácido, HOAt u Oxyma Pure®, DIC y colidina) y la mezcla se deja reaccionar de nuevo (por ejemplo, 60 minutos).

45 Método: SPPS_L

SPPS_L se realizó en un sintetizador de péptidos Liberty basado en microondas de CEM Corp. (Matthews, NC 28106, Estados Unidos) a una escala de 250 μmol o 100 μmol mediante el uso de un exceso de seis veces de Fmoc-aminoácidos (300 mM en NMP con HOAt 300 mM u Oxyma Pure®) en relación con la carga de resina, por ejemplo baja carga de resina Fmoc-Lys(Mtt)-Wang (0,35 mmol/g). La desprotección de Fmoc se realizó mediante el uso de piperidina al 5 % en NMP a hasta 75 °C durante 30 segundos donde después se drenó la resina y se lavó con NMP y se repitió la desprotección de Fmoc se repitió esta vez durante 2 minutos a 75 °C. El acoplamiento se realizó mediante el uso de 1 : 1 : 1 amino ácido /(HOAt o Oxyma Pure®)/DIC en NMP. Los tiempos y las temperaturas de acoplamiento fueron generalmente de 5 minutos a hasta 75 °C. Tiempos de acoplamiento más largos se usaron para reacciones a mayor escala, por ejemplo, 10 min. Los aminoácidos histidina estaban doble acoplados a 50 °C, o acoplados cuatro veces si el aminoácido anterior estaba estéricamente impedido (por ejemplo, Aib). Los aminoácidos arginina se acoplaron a RT durante 25 minutos y después se calentaron a 75 °C durante 5 min. Algunos aminoácidos, tales como, pero sin limitarse a Aib, estaban "doble acoplados", lo que significa que después del primer acoplamiento (por ejemplo, 5 minutos a 75 °C), la resina se drena y se añaden más reactivos (aminoácidos, HOAt u Oxyma Pure® y DIC) y la mezcla se calienta de nuevo (por ejemplo, 5 minutos a 75 °C). Se realizaron lavados con NMP (5 x 10 ml) entre las etapas de desprotección y acoplamiento.

65 2. Síntesis de aglutinante de albúmina (cadena lateral)

El ácido icosanedioico mono-terc-butil éster puede prepararse como se conoce en la técnica. Para un método, consulte el documento núm. WO 2010102886 A1.

ácido 16-sulfo-hexadecanoico puede prepararse de la siguiente manera:

Se disolvió 16-hexadecanolida (150 g, 589 mmol) en MeOH (2500 ml) y se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (13,5 g, 71,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar se añadió hidrogenocarbonato de sodio (8,40 g, 112 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 minutos. Los disolventes se evaporaron, se añadió acetato de etilo (2000 ml) y la mezcla se extrajo con agua (400 ml), una solución al 10 % de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 400 ml) y salmuera (200 ml). Después del secado con MgSO₄ anhidro, la filtración y la evaporación de solventes se obtuvo el producto crudo. Se ha recristalizado de hexano (1500 ml). Después de la filtración se obtuvo el éster de metilo de ácido 16-hidroxihexadecanoico como un sólido blanco.

Rendimiento: 161,0 g (96 %).

El éster preparado anteriormente se disolvió en DCM (1200 ml). Se añadió trietilamina (118 ml, 847,8 mmol), se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió cloruro de mesilo (55 ml) lentamente durante 10 minutos. Después de una hora la mezcla de reacción se dejó templar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de 16 horas se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó 30 minutos. Los solventes se evaporaron, se añadió acetato de etilo (1600 ml) y la mezcla se extrajo con 1M de HCl (2 x 600 ml), 5 % de solución de carbonato de sodio (2 x 400 ml) y agua (400 ml). Después del secado con MgSO₄ anhidro, la filtración y la evaporación de solventes se obtuvo éster metílico de ácido 16-mesilhexadecanoico como sólido blanco.

Rendimiento: 205,1 g (100 %).

Se disolvió el mesilato preparado anteriormente en etanol (2000 ml, se añadió tiourea (81,0 g, 1,068 mol) y NaI (92,2 g, 0,616 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo dos días. Después de enfriar, los solventes se evaporaron y se añadió solución de NaOH (184 g) en agua (1600 ml). La suspensión resultante se calentó 2 horas a reflujo y se vertió en HCl al 10 % (2000 ml). Después de 15 minutos se añadió otra porción del HCl conc. (120 ml). El precipitado blanco se filtró y lavó con agua, se secó y se evaporó varias veces con tolueno. Se obtuvo ácido 16-mercaptohexadecanoico como un sólido blanco.

Rendimiento: 165,1 g (100 %).

Se disolvió ácido 16-Mercaptohexadecanoico (165,1 g, 0,572 mmol) en DCM (1600 ml) y se añadió 2N de HCl (800 ml). Se añadió bromo (200 ml) lentamente, formando un primer precipitado blanco que se disolvió después de añadir el volumen de bromo completo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 3 horas. Tanto el DCM como el bromo se evaporaron, se añadieron tres porciones más de DCM (3 x 500 ml) y se evaporaron para deshacerse del resto de bromo. Se añadió 2M de NaOH hasta que desapareció el color marrón y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió HCl conc. a pH ácido, el precipitado se filtró y se centrifugó y decantó seis veces con agua. El producto del título se obtuvo como un sólido blanco.

Rendimiento: 151,6 g (74 %).

¹H espectro de NMR (300 MHz, DMSO, δ_H): 11,97 (bs, 1 H); 2,39 (m, 2 H); 2,18 (t, J=7,3 Hz, 2 H); 1,49 (m, 4H); 1,23 (m, 22 H).

3. Unión de cadenas laterales a la cadena principal protegida del péptido unido a la resina

Cuando está presente una acilación en una cadena lateral de lisina, el grupo épsilon amino de la lisina a acilar se protegió con Mtt, Mmt, Dde, ivDde o Boc, dependiendo de la ruta para la unión de la porción de prolongación y el conector. La desprotección de Dde o ivDde se realizó con hidrazina al 2 % en NMP (2 x 20 ml, 10 min cada uno) seguido por lavados con NMP (4 x 20 ml). La desprotección de Mtt o Mmt se realizó con TFA al 2 % y TIS al 2-3 % en DCM (5 x 20 ml, 10 min cada uno) seguido por lavados con DCM (2 x 20 ml), MeOH al 10 % y DIPEA al 5 % en DCM (2 x 20 ml) y NMP (4 x 20 ml), o mediante el tratamiento con hexafluoroisopropanol/DCM (75:25, 5 x 20 ml, 10 min cada uno) seguido por lavados con anteriormente. En algunos casos el grupo Mtt se eliminó mediante etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Liberty. La desprotección de Mtt se realizó con hexafluoroisopropanol o hexafluoroisopropanol/DCM (75:25) a temperatura ambiente durante 30 min seguido por el lavado con DCM (7 ml x 5), seguido por lavados con 5 % de piperidina (7ml x 5) y lavados con NMP. La porción de prolongación y/o conector pueden unirse al péptido ya sea mediante la acilación del péptido unido a resina o mediante la acilación en solución del péptido no protegido. En el caso de la unión de la porción de prolongación y/o conector a la resina peptidil protegida la unión puede ser modular mediante el uso de SPPS y bloques de construcción adecuadamente protegidos.

Método: SC_P

El prolongador N-ε-lisina se eliminó como se describió anteriormente y la modificación sustancia química de la lisina se realizó mediante una o más etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Prelude mediante el uso de bloques

de construcción protegidos adecuadamente como se describió anteriormente. Los acoplamientos dobles se realizaron como se describió en SPPS_P con 3 horas por acoplamiento.

Método: SC_L

5 El prolongador N-ε-lisina se eliminó como se describió anteriormente y la modificación sustancia química de la lisina se realizó mediante una o más etapas automatizadas en el sintetizador de péptidos Liberty mediante el uso de bloques de construcción protegidos adecuadamente como se describió anteriormente. Los acoplamientos dobles se realizaron como se describe en SPPS_L.

10 Método: SC_M_1

15 El grupo de protección N-ε-lisina se eliminó como se describió anteriormente y la modificación química de la lisina se realizó mediante una o más etapas manuales mediante el uso de bloques de construcción protegidos adecuadamente como se describió anteriormente. El SC_M_1 se realizó a una escala de 500-μmol mediante el uso de cuatro o seis veces más de Fmoc-aminoácidos (300 mM en NMP con 300 mM de HOAt, Oxyma Pure®) con relación a la carga de resina. La desprotección de Fmoc se realizó mediante el uso de piperidina al 20 % en NMP durante 5 minutos a temperatura ambiente donde después se drenó la resina y se lavó con NMP y se repitió la desprotección de Fmoc se repitió esta vez durante 15 minutos a temperatura ambiente. El acoplamiento se realizó mediante el uso de 1:1:1 aminoácido/ Oxyma Pure®/DIC en NMP. Los tiempos de acoplamiento fueron generalmente de 60 minutos a temperatura ambiente. Algunos bloques de construcción se acoplaron doblemente lo que significa que después del primer acoplamiento (por ejemplo, 60 min), la resina se drena y se añaden más reactivos (aminoácido, (HOAt o Oxyma Pure®), DIC, y colidina), y la mezcla se deja reaccionar de nuevo (por ejemplo, 60 minutos).

25 Método: SC_M_2

30 El acoplamiento de ácido Fmoc-L-cisteico a escala de 250 μmol o 500-μmol mediante el uso de dos a cuatro veces más de DMF anterior disuelto en ácido y la solución se mezcló con PyBoP disuelto en NMP durante 5 min (300 mM en DMF con PyBOP 300 mM en NMP). La solución se añadió a la resina seguido por la adición de DIPEA (Ácido/PyBOP/DIPEA (1:1:4). La resina se agitó durante 2 horas. Acoplado doble.

Método: SC_M_3

35 El acoplamiento de ácido 16-sulfo-hexadecanoico se realizó a la escala de 250-μmol o 500-μmol mediante el uso de un árbol a cuatro veces mayor del ácido disuelto en DMF a ebullición seguido por enfriamiento lentamente hasta 50 °C y adición de PyBoP disuelto en DMF (40 mM en DMF con 300 mM PyBOP) antes de añadir la solución a la resina. Adición lenta de DIPEA (ácido/PyBOP/DIPEA (1:1:4). La resina se agitó durante 2 horas. Doble o triple acoplado.

4. Escisión del péptido unido a la resina con o sin cadenas laterales unidas y purificación

40 Método: CP_M1

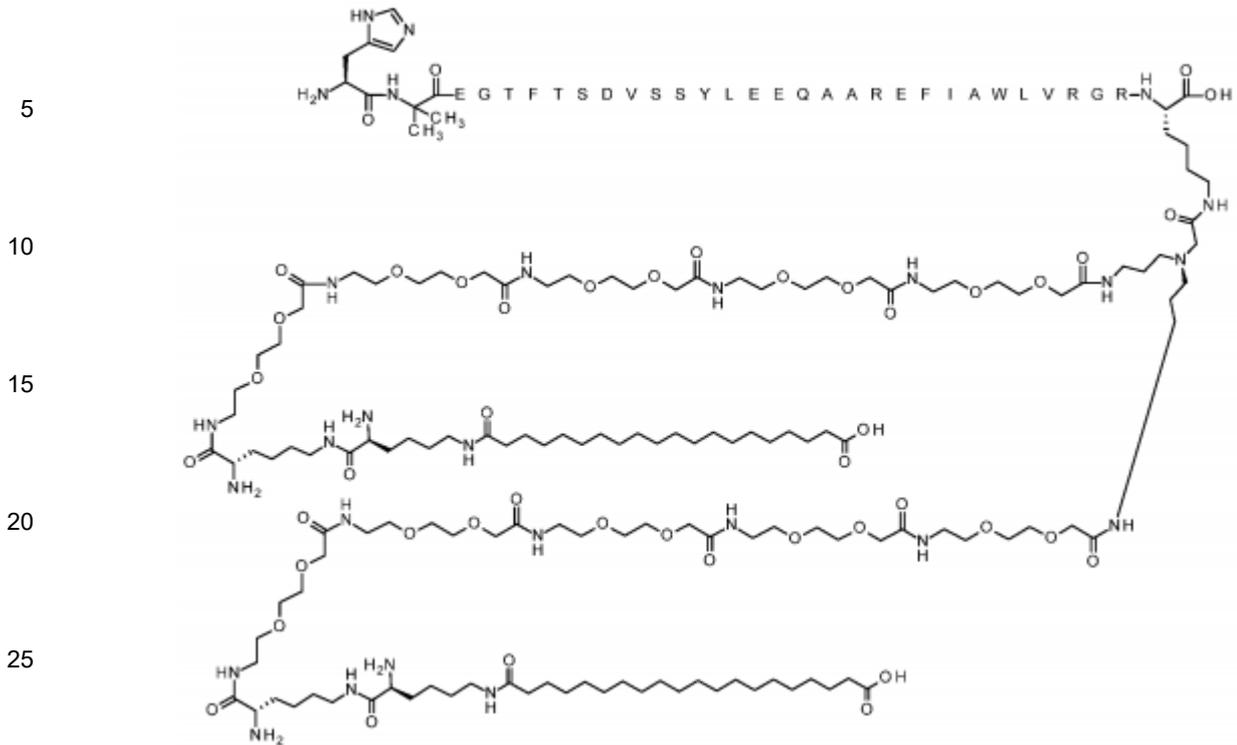
45 Después de la síntesis la resina se lavó con DCM y el péptido se escindió de la resina mediante un tratamiento de 2-3 horas con TFA/TIS/agua (95/2,5/2,5 o 92,5/5/2,5) seguido por precipitación con éter dietílico. El péptido se disolvió en un solvente adecuado (tal como, por ejemplo, ácido acético al 30 %) y se purificó mediante RP-HPLC estándar en una columna C18, de 5 μm, mediante el uso de acetonitrilo/agua/TFA. Las fracciones se analizaron mediante una combinación de métodos de UPLC, MALDI y LCMS y las fracciones apropiadas se agruparon y se liofilizaron. Si se desea el contraíón peptídico puede intercambiarse por sodio mediante el uso de los métodos conocidos en la técnica. Como un ejemplo, se disolvió aproximadamente 2 g de péptido en 250 ml de acetonitrilo/agua (50/50) y se cargó en una columna Waters X-Bridge C8, 5 μm, 50x250 mm en un sistema de RP-HPLC preparativa. Después de la carga, la columna se lavó con agua durante 8 min a una velocidad de flujo de 60 ml/min y 0,01 N de NaOH pH 11 a una velocidad de flujo de 60 ml/min durante 2 x 8 min. Se eluyó la sal de sodio del péptido mediante el uso de un flujo isocrático de agua a 60 ml/min durante 10 min seguido por un gradiente lineal de 5 % a 85 % de acetonitrilo durante 30 min.

55 A2. Métodos Generales para la Detección y Caracterización

1. Métodos de LC-MS

60 Método: LCMS01

65 LCMS_01 se realizó en una configuración que consistía en el sistema Waters Acquity UPLC y el espectrómetro de masas LCT Premier XE de Micromass. Eluyentes: A: 0,1 % de ácido fórmico en agua; B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo. El análisis se realizó a RT inyectando un volumen apropiado de la muestra (preferentemente 2-10 μl) en la columna que se eluyó con un gradiente de A y B. Las condiciones de UPLC, los ajustes del detector y los ajustes del espectrómetro de masas fueron: Columna: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1,7 μm, 2,1 mm x 50 mm. Gradiente:



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

30 Método de síntesis: SPPS_L; SC_L; SC_M_3; CP_M1

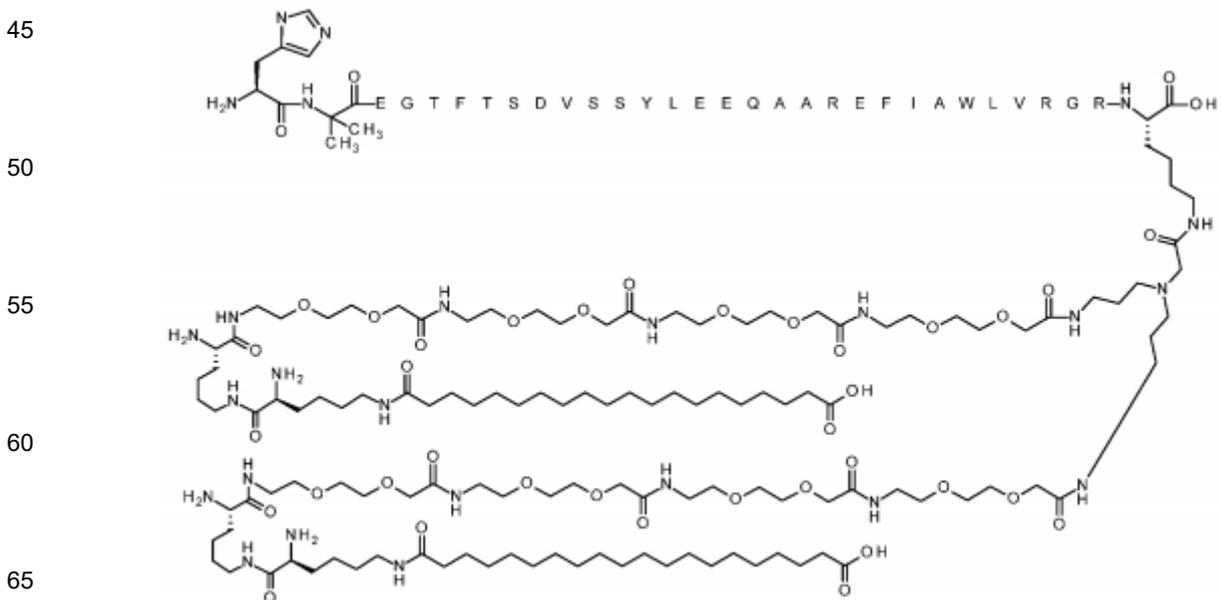
UPLC02: RT = 8,69 min

35 LCMS01: RT = 2,07 min, m/z: 1587 [M+4H]⁴⁺, 1270 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 2

40 N(épsilon-37)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-2-amino-6-[[2-2-amino-6-(19-carboxinadecanoylamino)hexanoyl]amino]hexanoyl]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 22:



Método de síntesis: SPPS_L; SC_L; SC_M_3; CP_M1

UPLC02: RT = 8,80 min

5

LCMS01: RT = 2,11 min, m/z: 1517 [M+4H]⁴⁺, 1213 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 3

10 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarboxil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

15

sustancia química 23:

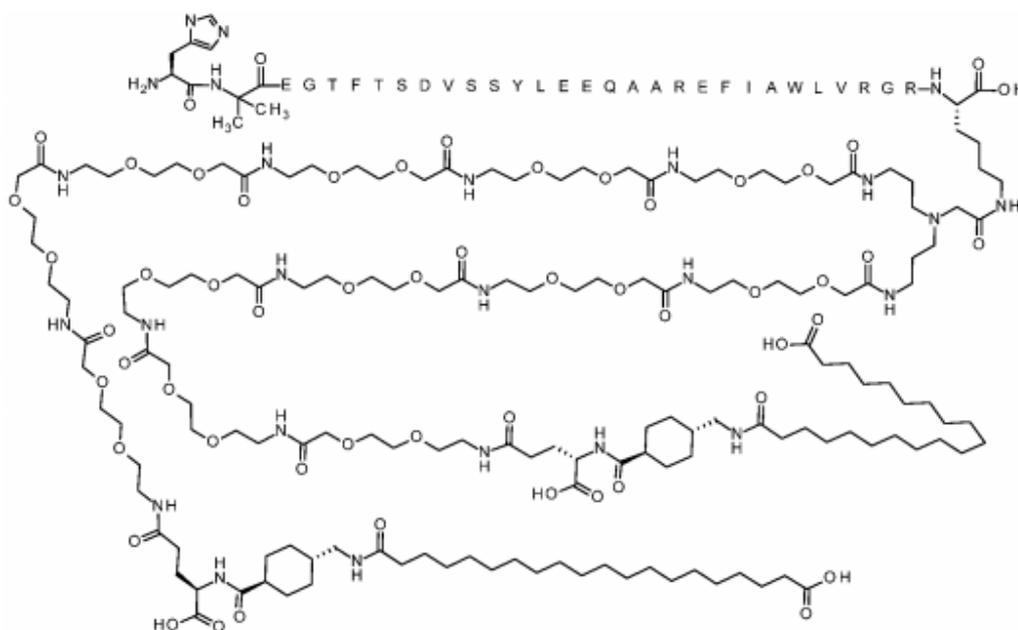
20

25

30

35

40



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_P; SC_P; CP_M1

45

UPLC02: RT = 10,5 min

LCMS01: RT = 2,6 min, m/z: 1668 [M+4H]⁴⁺, 1335 [M+5H]⁵⁺, 1112 [M+6H]⁶⁺

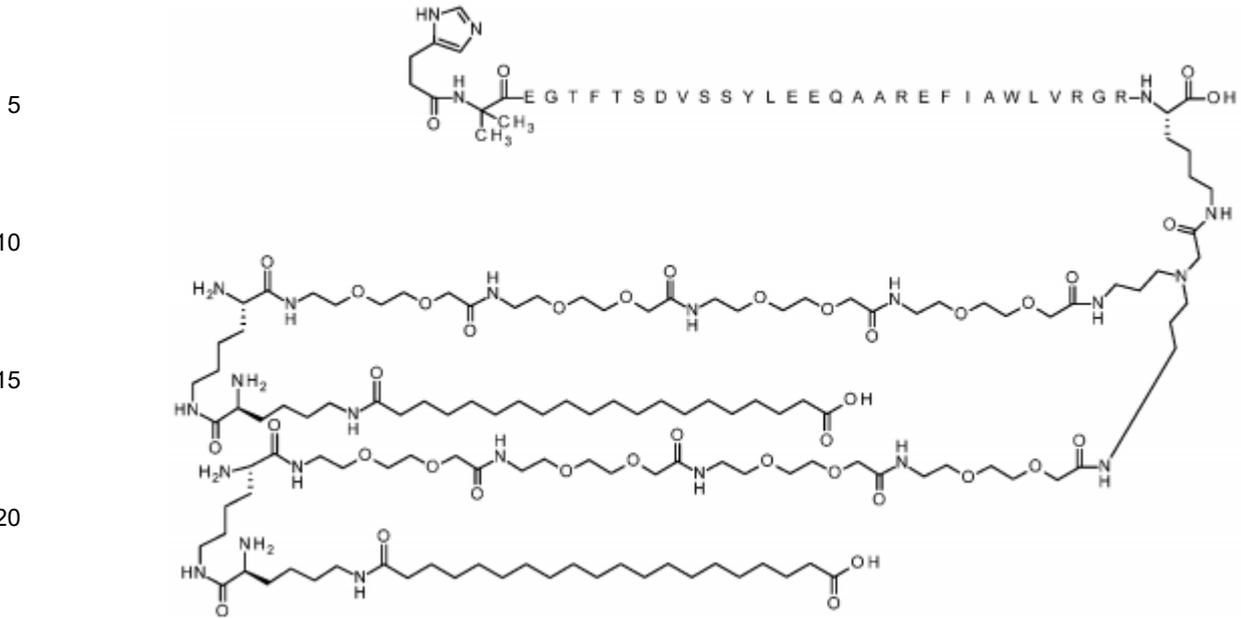
50 Ejemplo 4

55 N{épsilon-37}-[2-[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(2S)-2-amino-6-[[[(2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]-3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(2S)-2-amino-6-[[[(2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Imp7,Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

60

sustancia química 24:

65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 3

Método de síntesis: SPPS_L; SC_L; SC_M_3; CP_M1

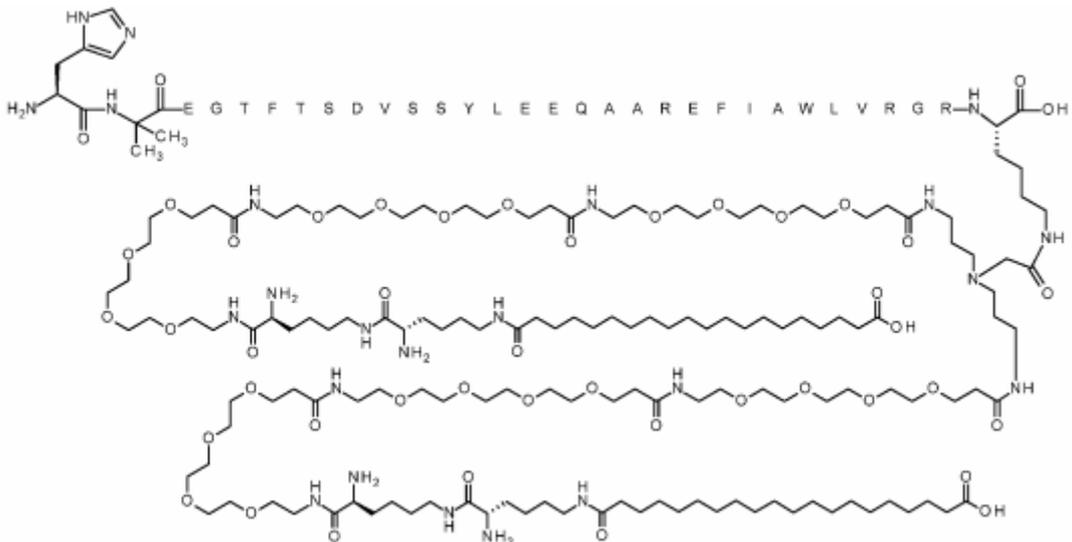
30 UPLC02: RT = 9,20 min

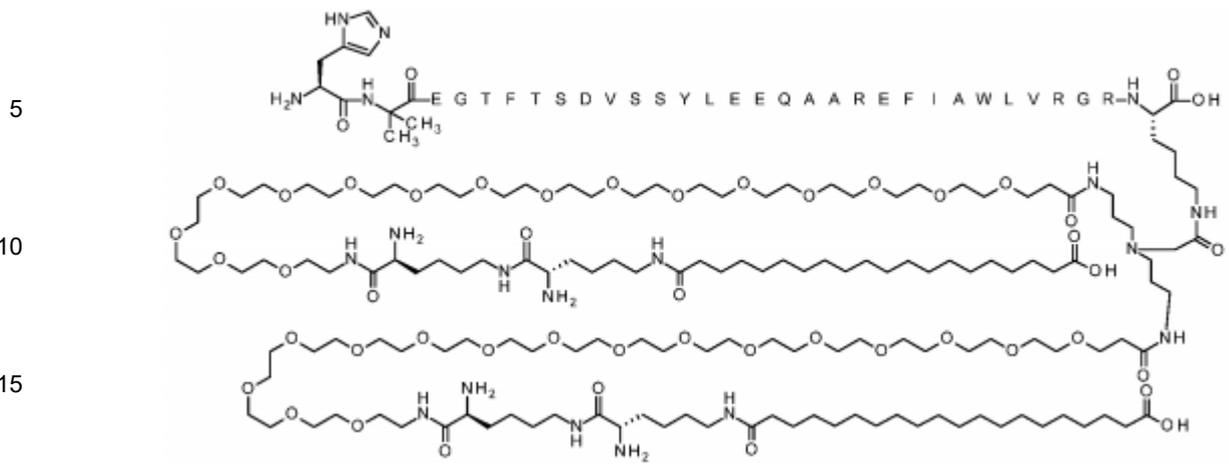
LCMS01: RT = 2,13 min, m/z: 1512 [M+4H]⁴⁺, 1210 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 5

35 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[3-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

40 sustancia química 25:





20 El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_L; SC_L; SC_M_3; CP_M1

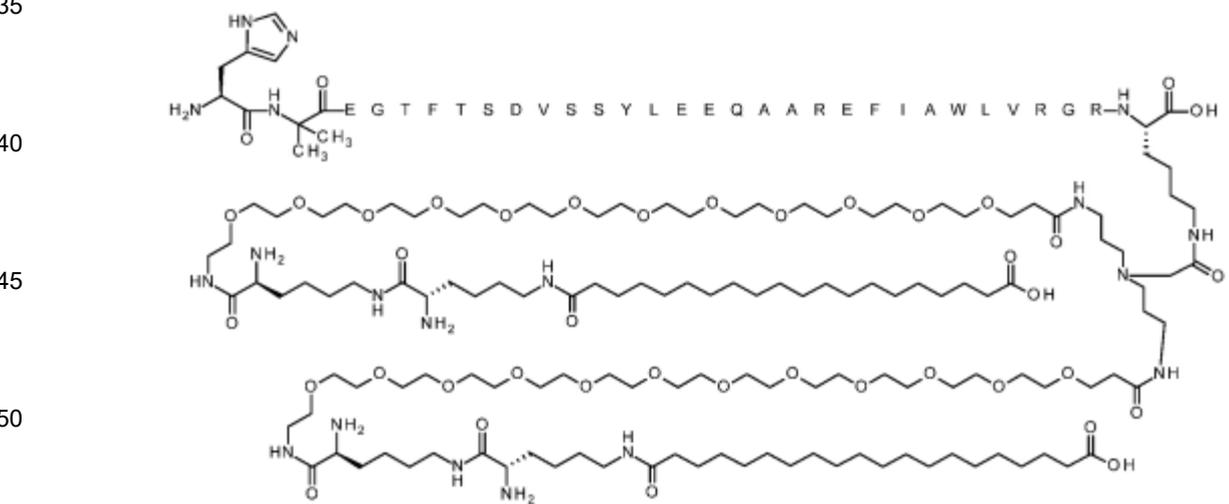
UPLC02: RT = 9,00 min

25 LCMS01: RT = 2,18 min, m/z: 1614 [M+4H]⁴⁺, 1292 [M+5H]⁵⁺, 1076 [M+5H]⁶⁺

Ejemplo 8

30 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 28:



55 El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

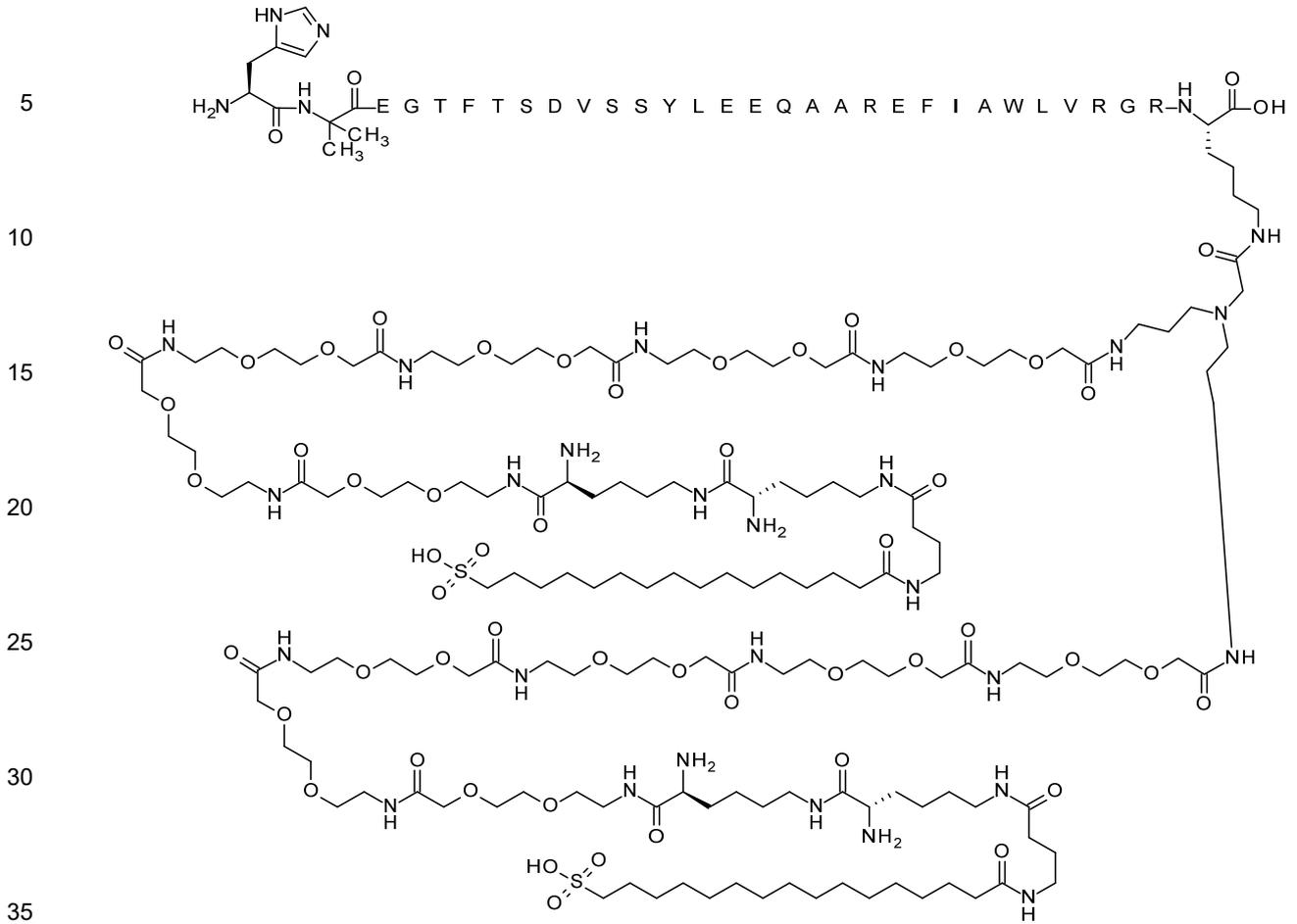
Método de síntesis: SPPS_L; SC_L; SC_M_3; CP_M1

UPLC02: RT = 9,00 min

60 LCMS01: RT = 2,19 min, m/z: 1526 [M+4H]⁴⁺, 1221 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 9

65 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_L; SC_P; SC_M_3; CP_M1

UPLC02: RT = 7,11 min

LCMS01: RT = 1,77 min, m/z: 1361 [M+5H]⁵⁺, 1134 [M+6H]⁶⁺, 973 [M+7H]⁷⁺

Ejemplo 16

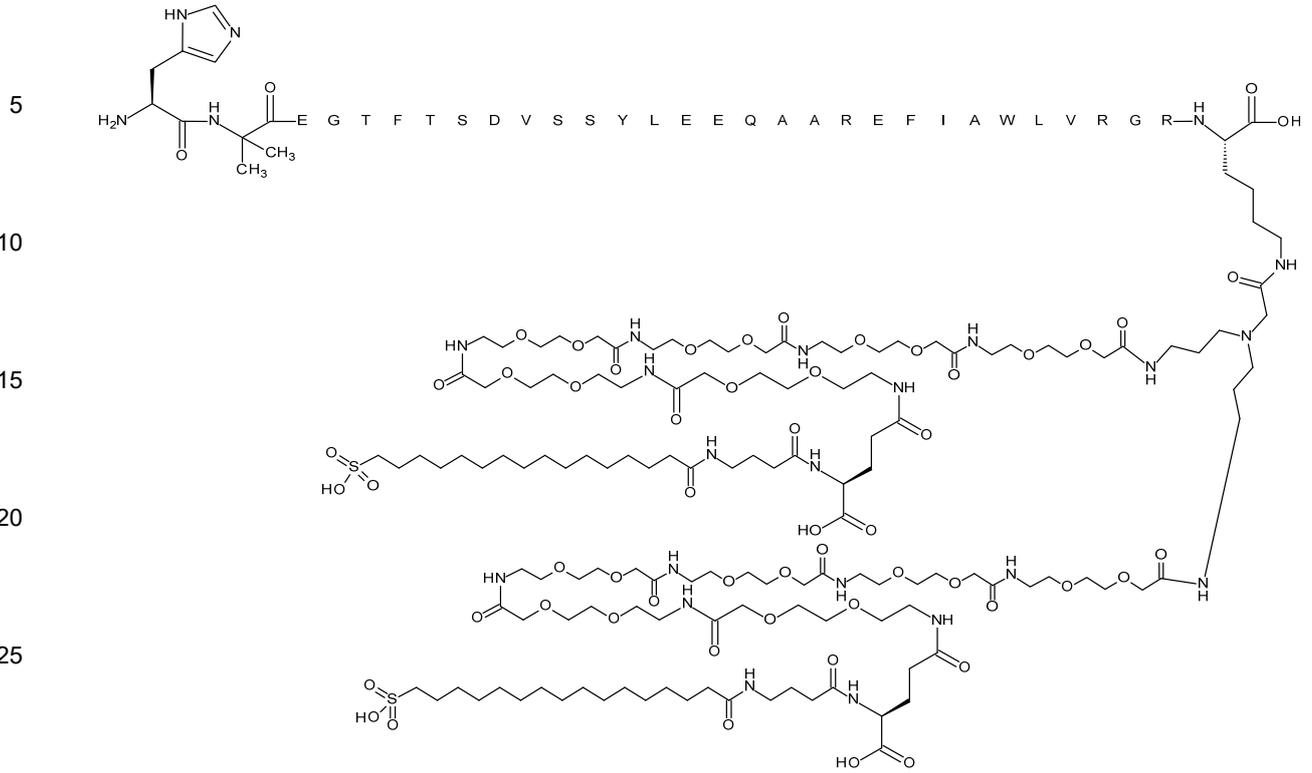
N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-carboxi-4-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 36:

55

60

65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_L; SC_P; SC_M_3; CP_M1

35 UPLC02: RT = 7,74 min

LCMS01: RT = 2,24 min, m/z: 1638 [M+4H]⁴⁺, 1310 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 19

40 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

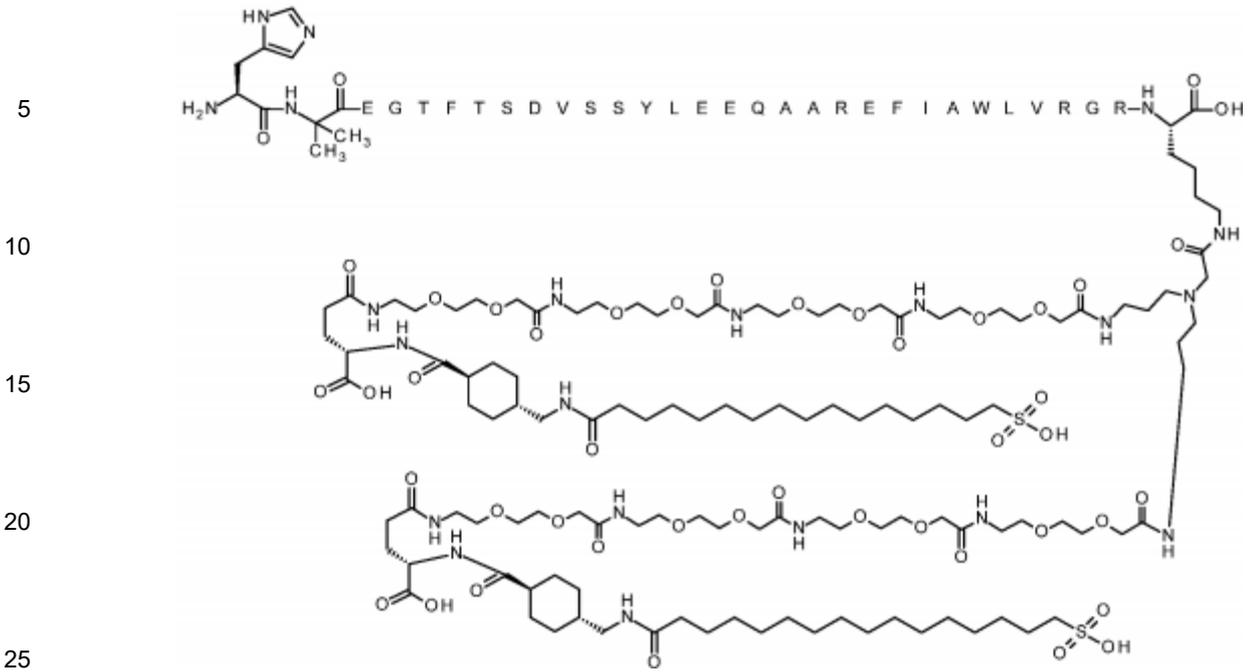
45 sustancia química 39:

50

55

60

65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_L; SC_P; SC_M_3; CP_M1

UPLC02: RT = 8,77 min

LCMS29: RT =3,55 min, m/z : 2025 $[M+3H]^{3+}$, 1519 $[M+4H]^{4+}$, 1215 $[M+5H]^{5+}$

Ejemplo 23

N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[[16-sulfohexadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 43:

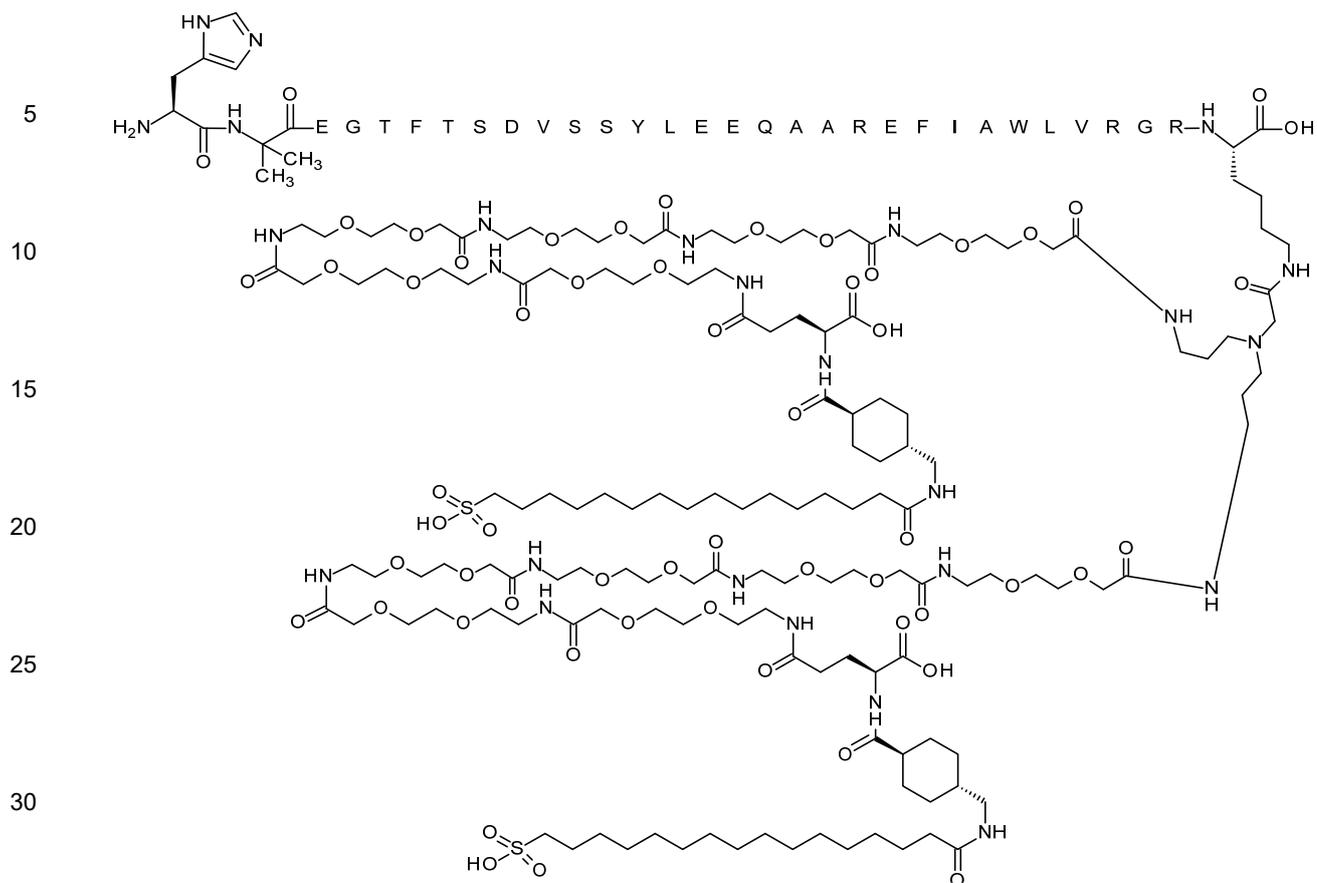
45

50

55

60

65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_L; SC_P; SC_M_3; CP_M1

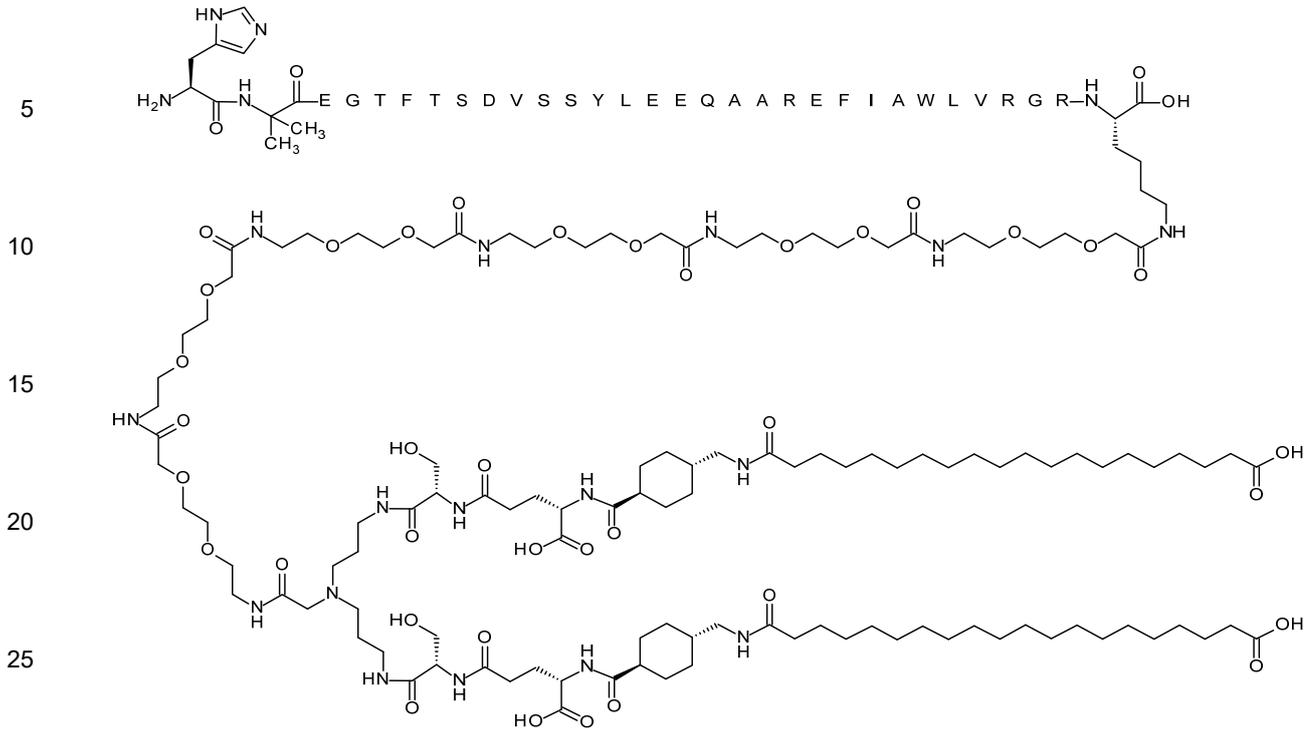
UPLC02: RT = 8,0 min

LCMS29: RT = 3,5, m/z : 2122 $[M+3H]^{3+}$, 1592 $[M+4H]^{4+}$, 1274 $[M+5H]^{5+}$

Ejemplo 24

N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4-[(16-sulfohexadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 44:



30 El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

Método de síntesis: SPPS_P; SC_P; CP_M1

UPLC02: RT = 10,6 min

35

LCMS01: RT = 2,48 min, m/z: 1494 [M+4H]⁴⁺, 1195 [M+5H]⁵⁺

Ejemplo 26

40 N{épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[bis[3-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]propil]amino]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido

45

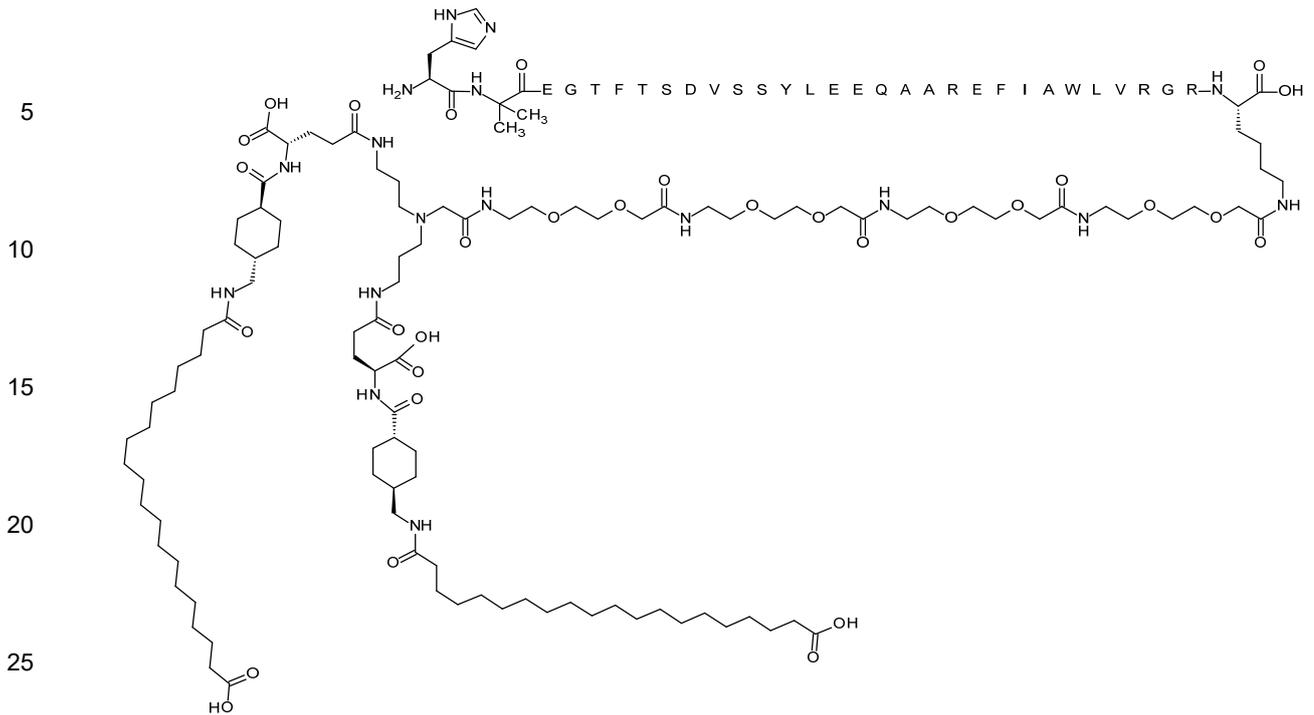
sustancia química 46:

50

55

60

65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 2

30 Método de síntesis: SPPS_P; SC_P; CP_M1

UPLC02: RT = 12,1 min

LCMS01: RT = 2,57 min, m/z: 1836 [M+3H]³⁺, 1378 [M+4H]⁴⁺, 1102 [M+5H]⁵⁺

35

Ejemplo 28

N{épsilon-36}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36]-GLP-1-(7-37)-péptido

40

sustancia química 48:

45

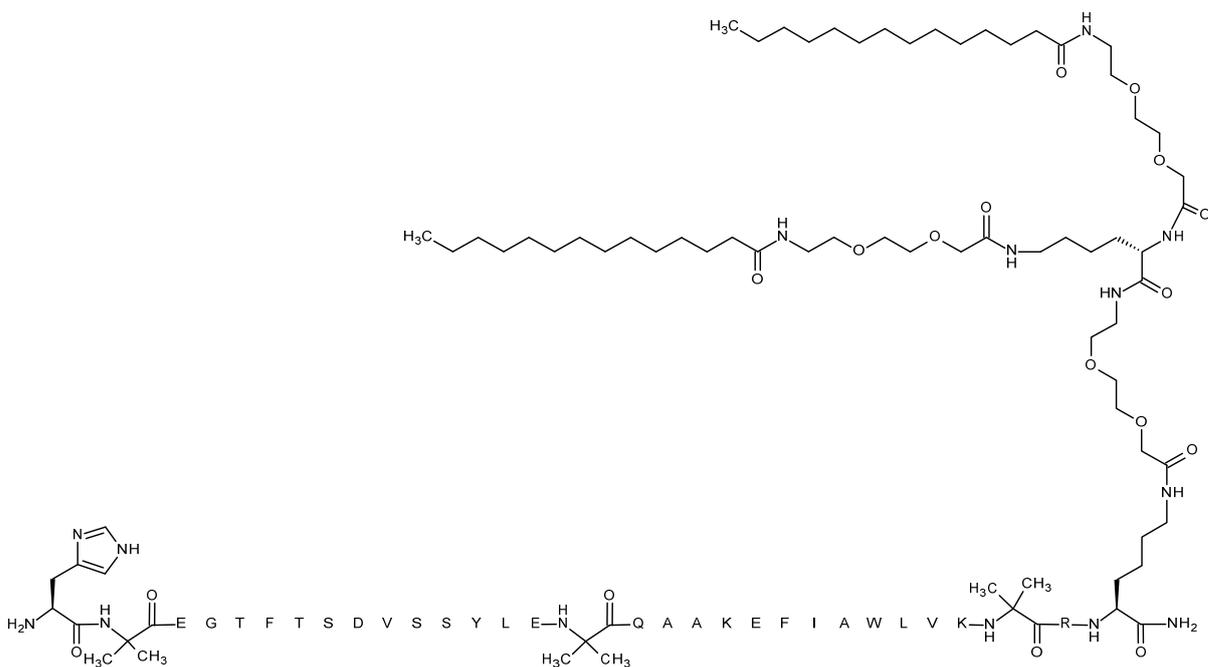
50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



El péptido tiene la SEQ ID NO: 5

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

Método de síntesis: SPPS_P; SC_P; CP_M1UPLC02v01: RT = 12,9 min

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

Métodos farmacológicos

Ejemplo 33: Potencia in vitro.

El propósito de este ejemplo es probar la actividad, o potencia, de los derivados de GLP-1 in vitro. La potencia in vitro es la medida de la activación del receptor humano de GLP-1 en un ensayo de células enteras.

Las potencias de los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-32 y los Ejemplos Comparativos 1-2 se determinaron como se describe a continuación. Se incluyó también la semaglutida para la comparación.

Principio

La potencia in vitro se determinó mediante la medición de la respuesta del receptor de GLP-1 humano en un ensayo de genes reporteros. El ensayo se realizó en una línea celular BHK transfectada establemente que expresa el receptor de GLP-1 humano y contiene el ADN para el elemento de respuesta a AMPc (CRE) acoplado a un promotor y el gen para luciferasa de luciérnaga (CRE luciferasa). Cuando el receptor de GLP-1 humano se activa esto resulta en la producción de AMPc, que a su vez resulta en que la proteína luciferasa se exprese. Cuando la incubación del ensayo termina, el sustrato de la luciferasa (luciferina) se añade y la enzima convierte la luciferina a oxiluciferina para producir bioluminiscencia. La luminiscencia se mide como la lectura para el ensayo.

Cultivo celular y preparación

Las células usadas en este ensayo (clon FCW467-12A/KZ10-1) eran células BHK con BHKTS13 como una línea celular parental. Las células se derivaron de un clon (FCW467-12A) que expresa el receptor de GLP-1 humano y se estableció por transfección adicional con CRE luciferasa para obtener el clon actual.

Las células se cultivaron a 5 % de CO₂ en medio de cultivo celular. Se dividieron en alícuotas y se almacenaron en nitrógeno líquido. Antes de cada ensayo se tomó una alícuota y se lavó dos veces en PBS antes de suspenderse a la concentración deseada en el tampón específico del ensayo. Para placas de 96 pocillos la suspensión se hizo para dar una concentración final de 5x10³ células/pocillo.

Materiales

Las siguientes sustancias químicas se usaron en el ensayo: Pluronic F-68 (10 %) (Gibco 2404), albúmina de suero humano (HSA) (Sigma A9511), ovoalbúmina (Sigma A5503), DMEM w/o fenol rojo (Gibco 11880-028), 1 M Hepes (Gibco 15630), Glutamax 100x (Gibco 35050) y steadylite plus (PerkinElmer 6016757).

5 Tampones

El medio de cultivo celular consistió en medio DMEM con 10 % de FBS (Suero Bovino Fetal; Invitrogen 16140-071), 1 mg/ml de G418 (Invitrogen 15140-122), 240 nM de MTX (metotrexato; Sigma M9929) y 1 % de pen/strep (penicilina/estreptomicina; Invitrogen 15140-122).

10 El medio del ensayo consistió en DMEM sin fenol rojo, Hepes 10 mM y Glutamax 1x. El tampón del ensayo consistió en 2 % de ovoalbúmina y 0,2 % de Pluronic F-68 en medio de ensayo.

15 Procedimiento

1) Las reservas de células se descongelaron en un baño de agua a 37 °C.

2) Las células se lavaron tres veces en PBS.

20 3) Las células se contaron y se ajustaron a 5×10^3 células/50 μ l (1×10^5 células/ml) en medio de ensayo. Una alícuota de 50 μ l de células se transfirió a cada pocillo en la placa del ensayo.

4) Las reservas de los compuestos de prueba y los compuestos de referencia se diluyeron a una concentración de 0,2 μ M en tampón del ensayo. Los compuestos se diluyeron 10 veces para producir las siguientes concentraciones: 2×10^{-7} M, 2×10^{-8} M; 2×10^{-9} M, 2×10^{-10} M, 2×10^{-11} M, 2×10^{-12} M, 2×10^{-13} M y 2×10^{-14} M.

25 5) Una alícuota de 50 μ l del compuesto o del blanco se transfirió de la placa de dilución a la placa del ensayo. Los compuestos se analizaron en las siguientes concentraciones finales: 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M; 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, 1×10^{-13} M y 1×10^{-14} M.

30 6) La placa del ensayo se incubó durante 3 horas en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C.

7) La placa del ensayo se retiró de la incubadora y se dejó a temperatura ambiente durante 15 min.

35 8) Una alícuota de 100 μ l del reactivo steadylite plus se añadió a cada pocillo de la placa del ensayo.

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

40 10) Cada placa del ensayo se leyó en un lector multimodo BioTek Synergy 2.

Cálculos y resultados

45 Los datos del lector de multimodo BioTek Synergy 2 se transfirieron al programa informático GraphPad Prism. El programa informático realiza una regresión no lineal (log(agonista) vs respuesta (tres parámetros)). Los valores de EC₅₀ que fueron calculados por el programa informático e informados en pM se muestran en la tabla 1 a continuación.

Se midió un mínimo de dos réplicas para cada muestra. Los valores de EC₅₀ informados son promedios de todos los valores medidos para cada compuesto.

50

Tabla 1: Potencia in vitro.

Ejemplo núm.	EC ₅₀ (pM)
1	10
2	14
3	20
4	12
5	10
6	7,2
7	6,6
8	10
9	1,6
10	15
11	17
12	20

55

60

65

	13	36
	14	6,3
	15	5,6
5	16	1,7
	17	1,2
	18	1,3
	19	1,4
	20	1,6
10	21	1,5
	22	1,6
	23	1,4
	24	1,8
	25	30
15	26	13
	27	41
	28	4,3
	29	7,1
20	30	16
	31	9,5
	32	13
	Ejemplo Comparativo 1	14
	Ejemplo Comparativo 2	16
25	semaglutida	8,3

Todos los compuestos revelan datos de potencia que confirman que son agonistas del receptor de GLP-1.

Ejemplo 34: Unión al receptor de GLP-1

30 El propósito de este ejemplo es probar la unión al receptor de los derivados de GLP-1 in vitro. La unión al receptor es una medida de la afinidad de un derivado por el receptor de GLP-1 humano.

Principio

35 La unión al receptor de los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-32 y los Ejemplos Comparativos 1-2 al receptor de GLP-1 humano se midió en un ensayo de unión competitivo. En este tipo de ensayo un ligando marcado (en este caso ^{125}I -GLP-1) se une al receptor. Cada derivado se añade en una serie de concentraciones a membranas aisladas que contienen el receptor de GLP-1 humano y se monitorea el desplazamiento del ligando marcado. La unión al receptor se informa como la concentración a la que la mitad del ligando marcado es desplazado del receptor, el valor de IC_{50} .
 40 Se incluyó semaglutida como compuesto comparativo. Para probar la unión de los derivados a albúmina, el ensayo se realiza en una concentración baja de albúmina de suero (HSA) (concentración máx. de ensayo final de 0,001 %) así como en presencia de una concentración considerablemente mayor de albúmina de suero (HSA) (concentración de ensayo final de 2,0 %). Un aumento del valor de IC_{50} en presencia de albúmina sérica indica una afinidad por la albúmina sérica y representa un método para predecir un perfil farmacocinético prolongado de la sustancia de prueba
 45 en modelos animales. Se incluyó la semaglutida para la comparación.

Materiales

50 Las siguientes sustancias químicas se usaron en el ensayo: Albúmina de suero humano (HSA) (Sigma A1653), DMEM w/o fenol rojo (Gibco 11880-028), Pen/strep (Invitrogen 15140-122), G418 (Invitrogen 10131-027), 1 M HEPES (Gibco 15630), EDTA (Invitrogen 15575-038), PBS (Invitrogen 14190-094), suero fetal bovino (Invitrogen 16140-071), EGTA, MgCl_2 (Merck 1.05832.1000), Tween 20 (Amresco 0850C335), partículas SPA (esferas de spa de germen de trigo aglutinina (WGA), Perkin Elmer RPNQ0001), ^{125}I -GLP-1-(7-36) NH_2 (producido en el laboratorio), OptiPlate™-96 (Packard 6005290).

55 El tampón 1 consistió en Na-HEPES 20 mM más EDTA 10 mM y el pH se ajustó a 7,4. El tampón 2 consistió en Na-HEPES 20 mM más EDTA 0,1 mM y el pH se ajustó a 7,4. El tampón del ensayo consistió en HEPES 50 mM suplementado con EGTA 5 mM, 5 mM de MgCl_2 , Tween 20 al 0,005 % y el pH se ajustó a 7,4. Una reserva de albúmina al 8 % consistió en HSA disuelta al 8 % (p/v) en tampón del ensayo. Una reserva de albúmina al 0,02 % consistió en HSA disuelta al 0,02 % (p/v) en tampón del ensayo.
 60

Cultivo celular y preparación de las membranas

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

Las células se cultivaron a CO₂ al 5 % en DMEM, 10 %, de suero fetal de ternera, Pen/Strep (penicilina/estreptomicina) al 1 % y 1,0 mg/ml del marcador de selección G418. Para fabricar una preparación de membranas, las células se cultivaron a aproximadamente 80 % de confluencia. Las células se lavaron dos veces en solución salina tamponada con fosfato y se recogieron. Las células se sedimentaron mediante el uso de una breve centrifugación y el sedimento celular se mantuvo en hielo. La sedimento celular se homogeneizó con el instrumento de dispersión ULTRA-THURRAX™ durante 20-30 segundos en una cantidad adecuada de tampón 1 (por ejemplo, 10 ml). El homogenizado se centrifugó durante 15 minutos. El sedimento se resuspendió (homogeneizó) en 10 ml de tampón 2 y se centrifugó. Esta etapa se repitió una vez más. El sedimento resultante se resuspendió en el tampón 2, y se determinó la concentración de proteínas. Las membranas se alíCuotaron y almacenaron a menos 80°C.

Procedimiento

1. Para el ensayo de unión al receptor en presencia de HSA baja (0,005 %) se añadieron 50 µl del tampón del ensayo a cada pocillo de una placa del ensayo. El ensayo continuó con la etapa 3.
2. Para el ensayo de unión al receptor en presencia de HSA alta (2 %) se añadió 50 µl de reserva de albúmina al 8 % a cada pocillo de una placa de ensayo. El ensayo continuó con la etapa 3.
3. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para dar las siguientes concentraciones: 8x10⁻⁷ M, 8x10⁻⁸ M, 8x10⁻⁹ M, 8x10⁻¹⁰ M, 8x10⁻¹¹ M, 8x10⁻¹² M and 8x10⁻¹³ M. Se añadieron veinticinco µl a los pocillos apropiados en la placa del ensayo.
4. Las alícuotas de membrana celular se descongelaron y diluyeron hasta su concentración de trabajo. Cincuenta µl se añadieron a cada pocillo en la placa del ensayo.
5. Las perlas SPA WGA se suspendieron en tampón del ensayo a 20 mg/ml. La suspensión se diluyó a 10 mg/ml en tampón del ensayo justo antes de la adición a la placa del ensayo. Cincuenta µl se añadieron a cada pocillo en la placa del ensayo.
6. La incubación se inició mediante la adición de 25 µl de solución de 480 pM de [¹²⁵I]-GLP-1-(7-36)NH₂ a cada pocillo de la placa del ensayo. Se reservó una alícuota de 25 µl para medir los conteos totales/pocillo.
7. La placa del ensayo se incubó durante 2 h a 30 °C.
8. La placa del ensayo se centrifugó durante 10 min.
9. La placa del ensayo se leyó en un instrumento Packard TopCount NXT.

Cálculos

Los datos del instrumento TopCount se transfirieron al programa informático GraphPad Prism. Las réplicas individuales se analizaron mediante el uso de regresión no lineal. Los valores de IC50 se calcularon por el programa informático y se informaron en nM. Los valores informados son promedios de todos los valores medidos para cada compuesto.

Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2: Unión al receptor de GLP-1

1	0,12	10
2	0,19	11
3	0,41	22
4	0,13	45
5	0,16	14
6	0,05	9,0
7	0,07	19
8	0,19	27
9	0,16	29
10	0,31	30
11	0,35	33
12	0,51	25
13	0,74	18

	14	0,04	14
	15	0,05	3,4
	16	0,10	3,3
5	17	0,16	3,2
	18	0,18	5,7
	19	0,15	42
	20	0,14	3,7
	21	0,13	16
10	22	0,12	47
	23	0,14	16
	24	0,16	32
	25	0,91	41
15	26	0,36	29
	27	0,66	21
	28	0,68	140
	29	1,1	110
	30	1,2	4,1
20	31	0,33	7,2
	32	0,72	7,4
	Ejemplo Comparativo 1	0,27	0,13
	Ejemplo Comparativo 2	1,42	0,52
25	semaglutida	0,60	420

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

Ejemplo 35: Estudio farmacocinético en minicerdos

El propósito de este estudio fue determinar la prolongación in vivo de los derivados de GLP-1 después de la administración i.v. a minicerdos, es decir la prolongación de su tiempo en el cuerpo y por lo tanto su tiempo de acción. Esto se hizo en un estudio farmacocinético (PK), donde se determinó la vida media terminal del derivado en cuestión. Por tiempo de vida media terminal se entiende el tiempo necesario para alcanzar la mitad de una determinada concentración plasmática en la fase de eliminación terminal.

Los derivados de los Ejemplos 3, 6, 9 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se dosificaron a 5 nmol/kg. Los derivados de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 10, 11, 12, 26, y 27 se dosificaron a 2 nmol/kg. Se incluyó la semaglutida para la comparación (dosificada a 1,5 nmol/kg).

En los estudios se usaron minicerdos machos de Göttingen obtenidos de Ellegaard Göttingen Minipigs (Dalmoose, Dinamarca) de aproximadamente 7-14 meses de edad y con peso de aproximadamente 16-35 kg. Los minicerdos se alojaron individualmente (minicerdos con catéteres permanentes) o en un grupo y se alimentaron de forma restringida una o dos veces al día con dieta SDS para minicerdos (Special Diets Services, Essex, Reino Unido).

Después de al menos 2 semanas de aclimatación, se implantaron dos catéteres venosos centrales permanentes en la vena cava caudalis o cranial en cada animal. A los animales se les permitió una recuperación de 1 semana después de la cirugía y después se usaron para estudios farmacocinéticos repetidos con un período de reposo adecuado entre las dosificaciones sucesivas de los derivados de GLP-1.

Los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 3, 10, 11, 12, y 27 se disolvieron en 50 mM de fosfato de sodio, cloruro de sodio 70 mM, polisorbato 20 a 0,05 %, pH 7,4, a una concentración de 20-40 nmol/ml; los derivados de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 9, y los Ejemplos comparativos 1 y 2 se disolvieron en acetato de sodio 2 mM, glicerol 250 mM y 0,025 % de polisorbato 20, pH 4,0 - todos hasta una concentración de usualmente 20-60 nmol/ml. El derivado del Ejemplo 26 se disolvió en 8 mM de fosfato, 184 M de propilenglicol, pH 7,8, a una concentración de 40 nmol/ml. Se disolvió la semaglutida a 15 nmol/ml en 50 mM de fosfato de sodio, cloruro de sodio a 145 mM, polisorbato 20 al 0,05 %, pH 7,4.

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

El plasma se pipeteó en tubos Micronic en hielo seco y se mantuvo a -20 °C hasta analizarse para determinar la concentración en plasma del compuesto GLP-1 respectivo mediante el uso de LOCI. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo individuales se analizaron mediante un método farmacocinético no compartimental en Phoenix v. 6.2 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, Estados Unidos), u otro programa informático relevante para el análisis PK, y las vidas medias resultantes (media armónica) determinadas.

Resultados

Tabla 3: Estudio farmacocinético en minicerdos (i.v.)

Ejemplo núm.	Vida media terminal (h)
1	130
2	113
3	159
4	243
5	122
6	143
9	104
10	151
11	160
12	137
26	131
27	138
Ejemplo Comparativo 1	3
Ejemplo Comparativo 2	3
semaglutida	55

Los derivados probados de la invención tienen vidas media terminales muy largas (al menos dos veces la de la semaglutida, y al menos treinta y cinco veces el de los compuestos de los ejemplos comparativos).

Ejemplo 36: Estudio farmacodinámico en ratas

El propósito del estudio es verificar el efecto de los derivados de GLP-1 sobre la ingesta de alimentos (FI) y el peso corporal (BW) en roedores delgados.

Los derivados de GLP-1 de los Ejemplos 1-6, 9-13, y 25-27 se analizaron en un estudio de dosis única en ratas machos Sprague Dawley delgadas, como se describe a continuación. Los derivados se probaron a una dosis de 50 nmol/kg (Ejemplos 4, 10-13, y 25-27) o 100 nmol/kg (Ejemplos 1-3, 5, 6, y 9).

Seis ratas Sprague Dawley masculinas delgadas (~300g) por compuesto a probar (de Taconic, Dinamarca), alimentadas desde el nacimiento con la dieta NIH31 (NIH 31M Rodent Diet, disponible comercialmente de Taconic Farms, Inc., EE. UU., véase www.taconic.com), se incluyeron para el estudio a la edad de aproximadamente 10 semanas. A su llegada las ratas tenían un chip insertado en la región del cuello dorsal para usarse para el registro en el sistema de ingestión automática de alimentos HM2 (sistemas Ellegaard A/S, Faaborg, Dinamarca). Las ratas tuvieron acceso libre a la comida estándar (por ejemplo, Altromin 1324, Brogaarden, Gentofte, Dinamarca) y agua del grifo y se mantuvieron a una temperatura constante, aproximadamente 22 °C. Las ratas se alojaron tres por jaula y después de 1-2 semanas de aclimatación, se dosificaron de acuerdo con el BW. Después de la dosificación se registraron diariamente FI y BW durante una duración de 144 horas. Después del experimento se sacrificaron las ratas.

Los animales se agruparon para recibir el tratamiento de la siguiente manera: Vehículo, s.c. o derivado de GLP-1 (Ejemplos 1-6, 9-13, y 25-27), s.c., donde el vehículo fue fosfato de sodio a 50 mM, cloruro de sodio a 70 mM, polisorbato 80 al 0,05 %, pH 7,4 (Ejemplos 3, 10-13, y 25-27), o acetato de sodio a 2 mM, glicerol a 250 mM, 0,025 % (vol/vol) de polisorbato 20, pH 4 (Ejemplos 1, 2, 4-6, y 9).

Los derivados de GLP-1 se disolvieron en el vehículo a una concentración de dosificación de 50 o 100 nmol/ml. Los animales se dosificaron una vez, al inicio del experimento, s.c. con un volumen de dosis de 1 ml/kg (es decir, 300 µl por 300 g de rata).

El día antes de la administración de la dosis, FI y BW se registró en todos los grupos y se usó como referencia. En el día de dosificación del derivado de GLP-1 se dosificó aproximadamente a las 10 am (tiempo 0). En los días siguientes, la FI se registró continuamente mediante el uso de un sistema de registro automático de alimentos y agua (HM2, ver anteriormente) y el BW se determinó una vez al día. Las ratas se pesaron individualmente en una balanza digital de pesaje (precisión 0,1 g).

Los datos se presentan como el cambio porcentual en FI o BW medido en el punto de tiempo de 48h. Por ejemplo, el porcentaje de cambio en FI a las 48 horas para cada individuo se calcula de la siguiente manera: $\frac{FI_{48h} - FI_{0h}}{FI_{0h}} \times 100$

alimentos a las 48 horas) - (ingesta de alimentos basal))/(ingesta de alimentos basal)]x100 %], donde FI basal se refiere al nivel antes de la administración de cualquier tratamiento - y viceversa para el cambio en el BW. Un valor negativo se refiere a un % de reducción.

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

Tabla 4: Estudio farmacodinámico en ratas

Ejemplo núm.	% de cambio en la ingesta de alimentos	% de cambio en el peso corporal
	48 h	48 h
1	-75	-12
2	-83	-12
3	-52	-8
4	-56	-11
5	-78	-13
6	-77	-13
9	-80	-14
10	-31	-4
11	-57	-7
12	-53	-7
13	-27	-3
25	-29	-7
26	-32	-3
27	-21	-1

Los derivados probados son biológicamente activos in vivo y reducen la ingesta de alimentos y el peso corporal a las 48 horas después de una única inyección s.c. de 50 nmol/kg o 100 nmol/kg. En una nota añadida, la ingesta de alimentos es una medida mucho más directa de la bioactividad que el peso corporal dado que este es un experimento de dosis única.

<110> Novo Nordisk A/S

35 <120> Derivados de GLP-1 y sus usos

<130> 140101WO01

<160> 8

40 <170> Novo Nordisk A/S PatSeq 1.0.5.5

<210> 1

<211> 31

45 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> GLP-1(7-37) nativo

50 <400> 1

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

<210> 2

<211> 31

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de GLP-1

65 <220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 2

5

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

10

<210> 3
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Análogo de GLP-1

20

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (1)..(1)
 <223> /mod_res= "Imp (ácido 3-(Imidazol-5-il)propanoico)"

25

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

30

<400> 3

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

35

<210> 4
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Análogo de GLP-1

45

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

50

<400> 4

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

55

<210> 5
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Análogo de GLP-1

65

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 5 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (16)..(16)
 10 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (29)..(29)
 15 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (31)..(31)
 20 <223> /mod_res= "Amidación"

<400> 5

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

30 <210> 6
 <211> 31
 <212> PRT
 <213>

35 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

40 <400> 6

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

50 <210> 7
 <211> 31
 <212> PRT
 <213>

55 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

<400> 7

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

65 <210> 8

<211> 31
 <212> PRT
 <213>

5 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2)..(2)
 <223> /mod_res= "Aib (ácido 2-aminoisobutírico)"

10 <400> 8

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

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de un análogo de GLP-1 de la Fórmula General I:

5 Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-
Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, en donde

Xaa₇ es L-histidina o deamino-histidina;

10 Xaa₈ es Aib;

Xaa₁₂ es Phe;

Xaa₁₆ es Val;

15 Xaa₁₈ es Ser;

Xaa₁₉ es Tyr;

20 Xaa₂₀ es Leu;

Xaa₂₂ es Glu;

Xaa₂₃ es Gln;

25 Xaa₂₅ es Ala;

Xaa₂₆ es Arg;

30 Xaa₂₇ es Glu;

Xaa₃₀ es Ala o Glu;

Xaa₃₁ es Trp;

35 Xaa₃₃ es Val;

Xaa₃₄ es Arg o Lys;

40 Xaa₃₅ es Gly o Lys;

Xaa₃₆ es Arg o Lys;

45 Xaa₃₇ es Pro o Lys;

Xaa₃₈ es Lys o está ausente,

en donde al menos uno de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ es Lys; y en donde el análogo de GLP-1 tiene un máximo de 6 cambios de aminoácidos en comparación con la secuencia de GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1);

50 cuyo derivado comprende una cadena lateral que se une al residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈;

cuya cadena lateral comprende:

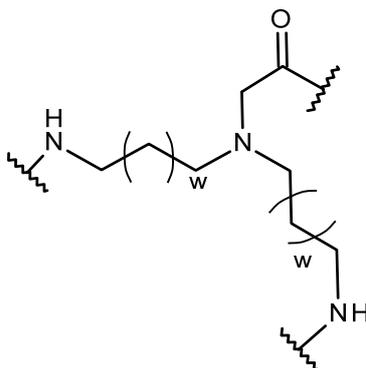
55 (i) un enlazador ramificado de la sustancia química de la fórmula. 11

sustancia química 11:

60

65

5



10

15

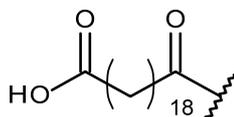
en donde w es un número entero en el intervalo de 0-2;

20

(ii) un 1^{er} y un 2^{do} prolongador seleccionado de la sustancia química 12, la sustancia química 12a, y la sustancia química 13:

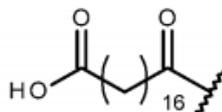
sustancia química 12:

25



sustancia química 12a:

30

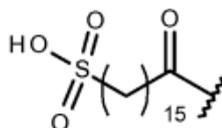


35

y

sustancia química 13:

40



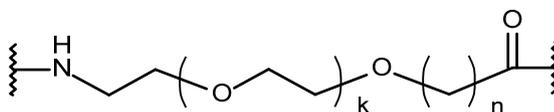
45

y

(iii) al menos un elemento enlazador-1 de la sustancia química 1:

sustancia química 1:

50



55

en donde k es un número entero en el intervalo de 1-23 y n es un número entero en el intervalo de 1-5;

en donde el enlazador ramificado se conecta

60

a) en su extremo -CO al grupo épsilon amino del residuo de Lys de Xaa₃₄, Xaa₃₅, Xaa₃₆, Xaa₃₇, o Xaa₃₈, mediante un preenzador opcional, y

b) en cada uno de sus dos extremos -NH al extremo -CO de cada uno del 1er y 2do prolongador, respectivamente, a través de un 1er y un 2do poseenzador, respectivamente; y en donde

65

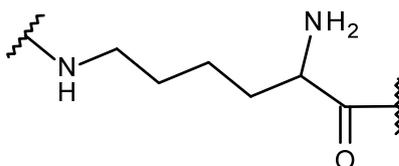
si está presente el preenzador, este comprende el elemento enlazador-1, o

si está ausente el preenzalizador, cada uno del 1er posenzalizador y el 2do posenzalizador comprende el elemento enlazador-1;

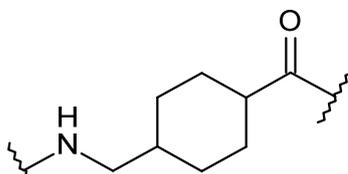
o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5
2. El derivado de la reivindicación 1, en donde w es 1.
3. El derivado de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde k es 1, 3, 11, 15, o 23.
- 10 4. El derivado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde n es 1 o 2.
5. El derivado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende m veces el elemento enlazador-1, donde m es un número entero en el intervalo de 2-12.
- 15 6. El derivado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el preenzalizador, si está presente, comprende q veces el elemento enlazador-1, donde q es 2, 4, o 6.
7. El derivado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde cada uno del 1er y el 2do posenzalizador comprende s veces el elemento enlazador-1 de la sustancia química 1, donde s es 0 o un número entero en el intervalo de 1-6, y al menos un elemento enlazador adicional seleccionado del elemento enlazador-2, el elemento enlazador-3, el elemento enlazador-4, el elemento enlazador-5, y el elemento enlazador-6 de la sustancia química 1, sustancia química 2, sustancia química 3, sustancia química 4, sustancia química 5, y sustancia química 6, respectivamente:
- 20

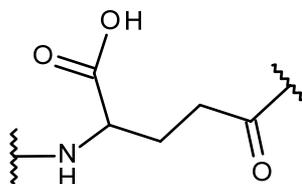
sustancia química 2:



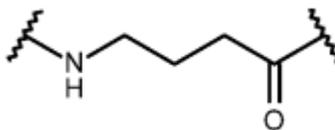
sustancia química 3:



sustancia química 4:



sustancia química 5:



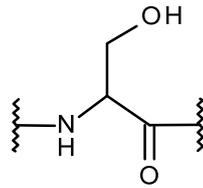
y

sustancia química 6:

60

65

5



8. Un derivado de GLP-1 seleccionado de los siguientes:

10

N{épsilon-37)-[2-bis[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

15

sustancia química 21:

20



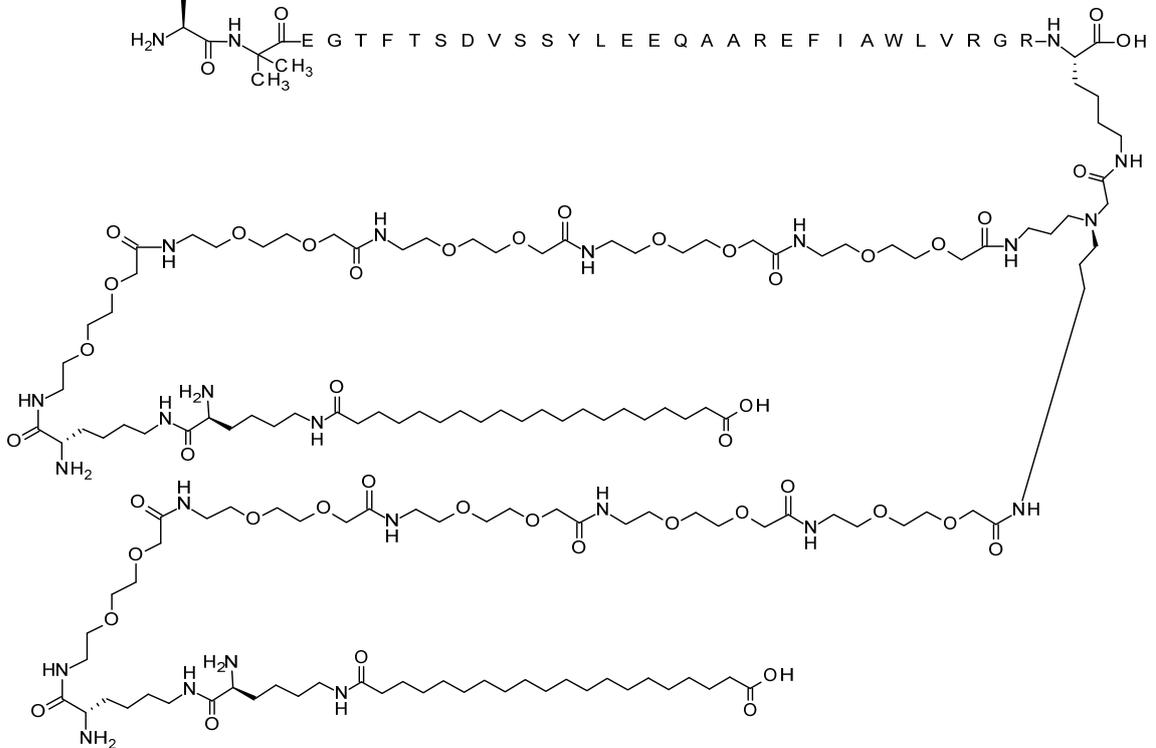
25

30

35

40

45



50

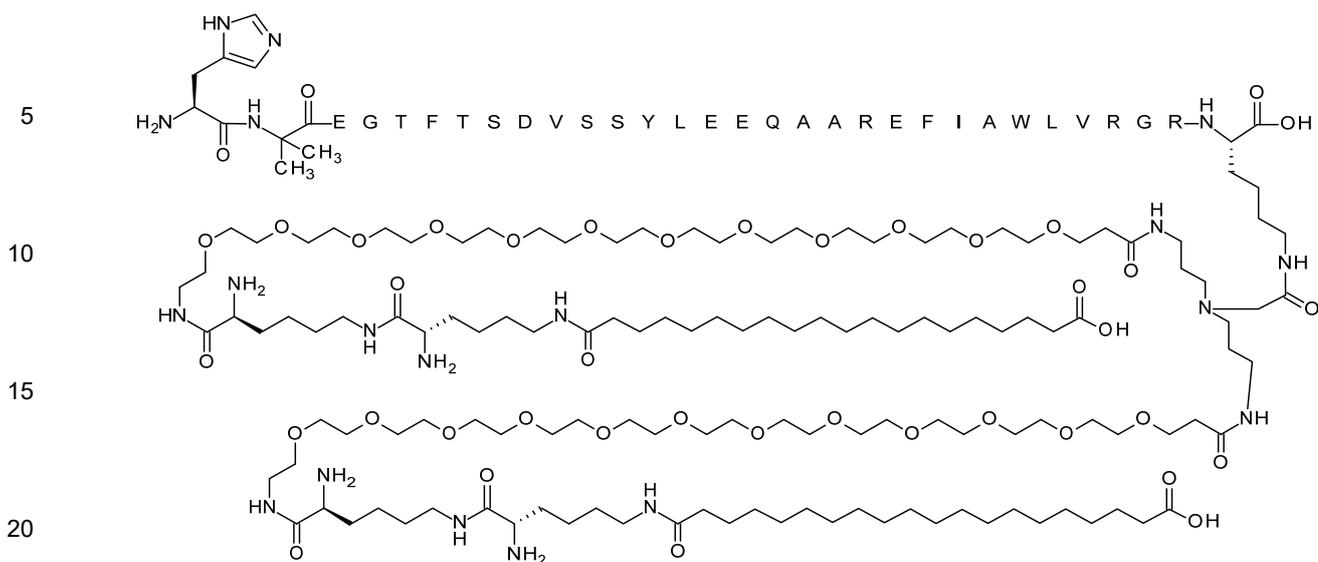
N{épsilon-37)-[2-bis[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-(19-carboxinonadecanoilamino)hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

sustancia química 22:

55

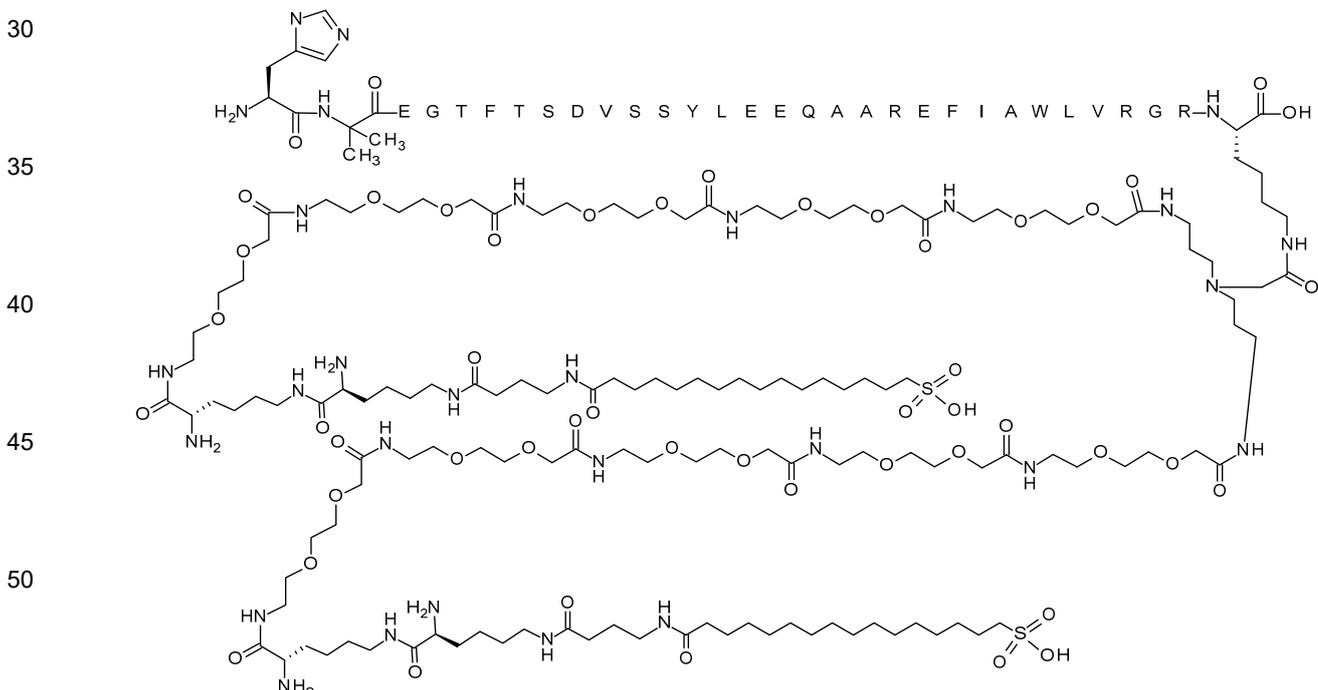
60

65



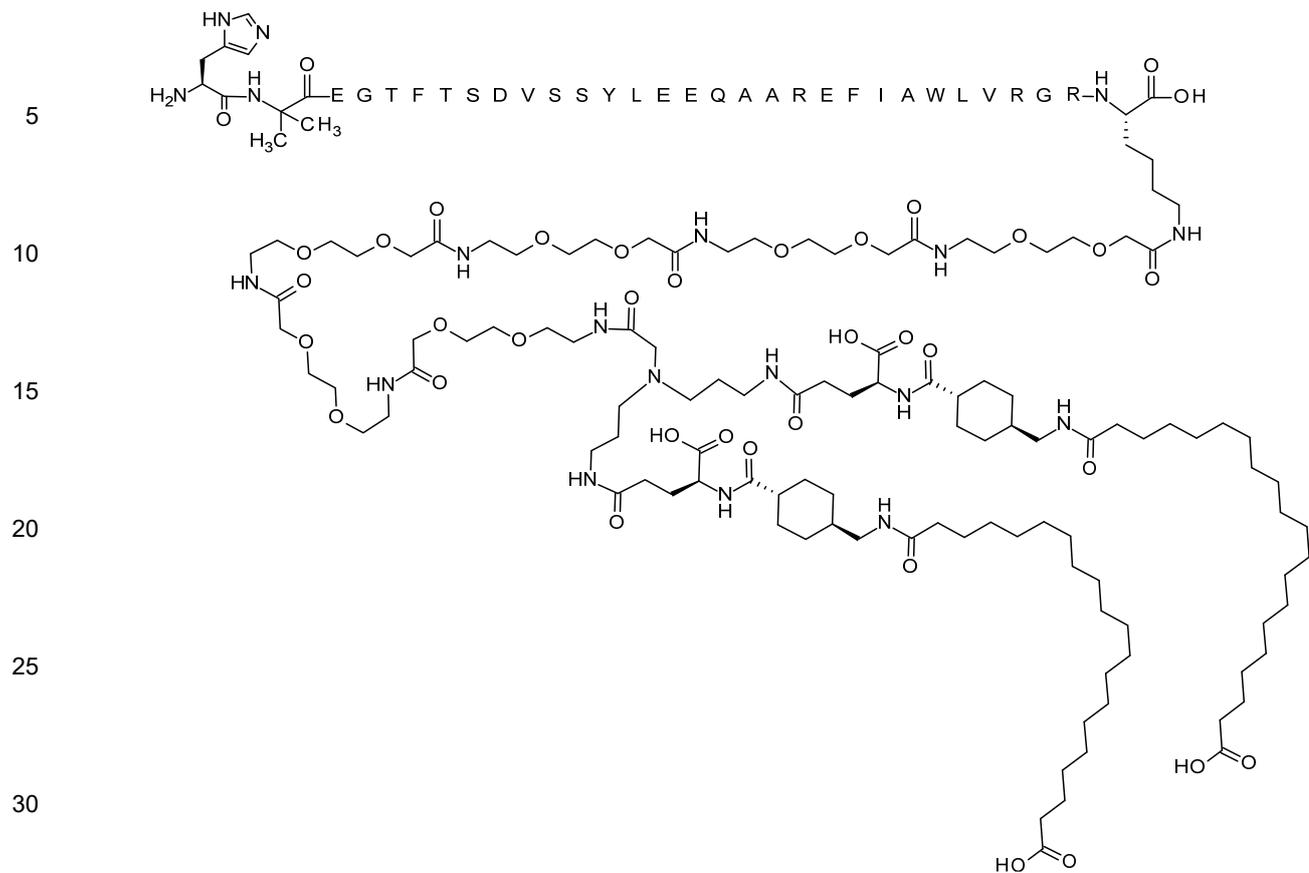
25 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[2-(2S)-2-amino-6-[[2-(2S)-2-amino-6-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

sustancia química 29:



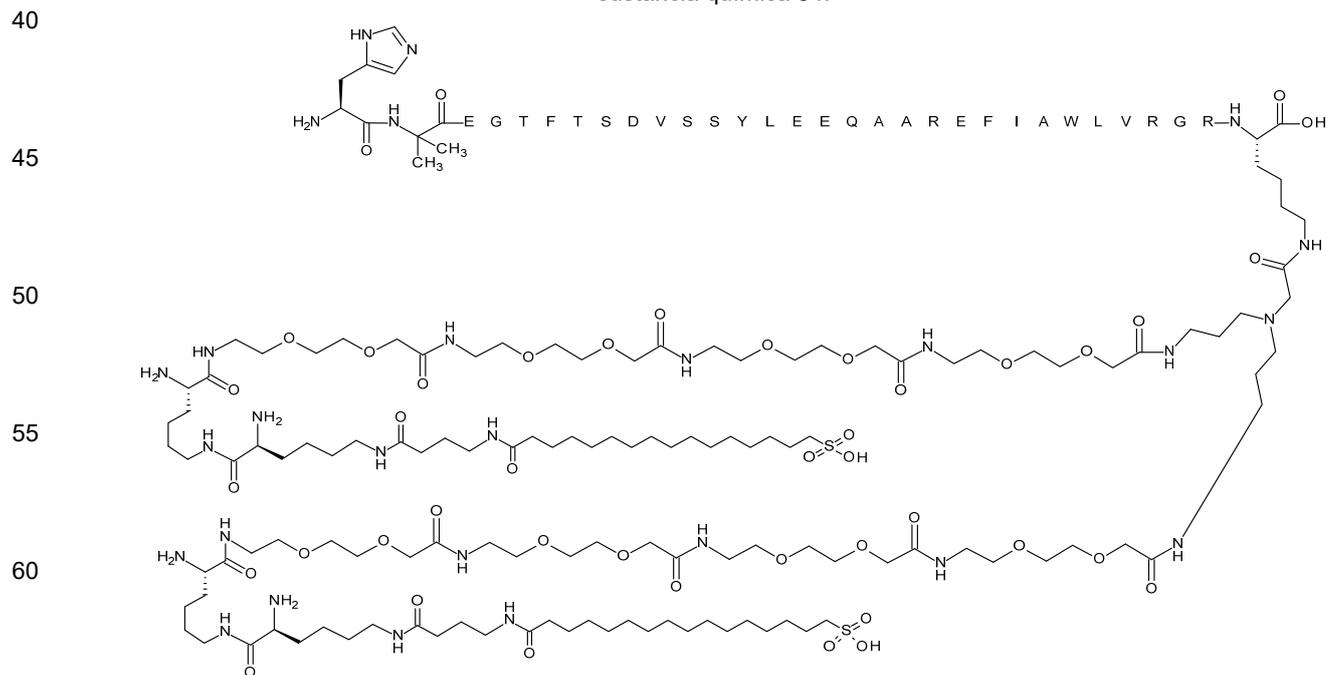
55 N{alfa}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Pro37]-GLP-1-(7-37)-peptidil)-N{épsilon}[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[2-(4S)-4-carboxi-4-[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]Lys,

sustancia química 30:



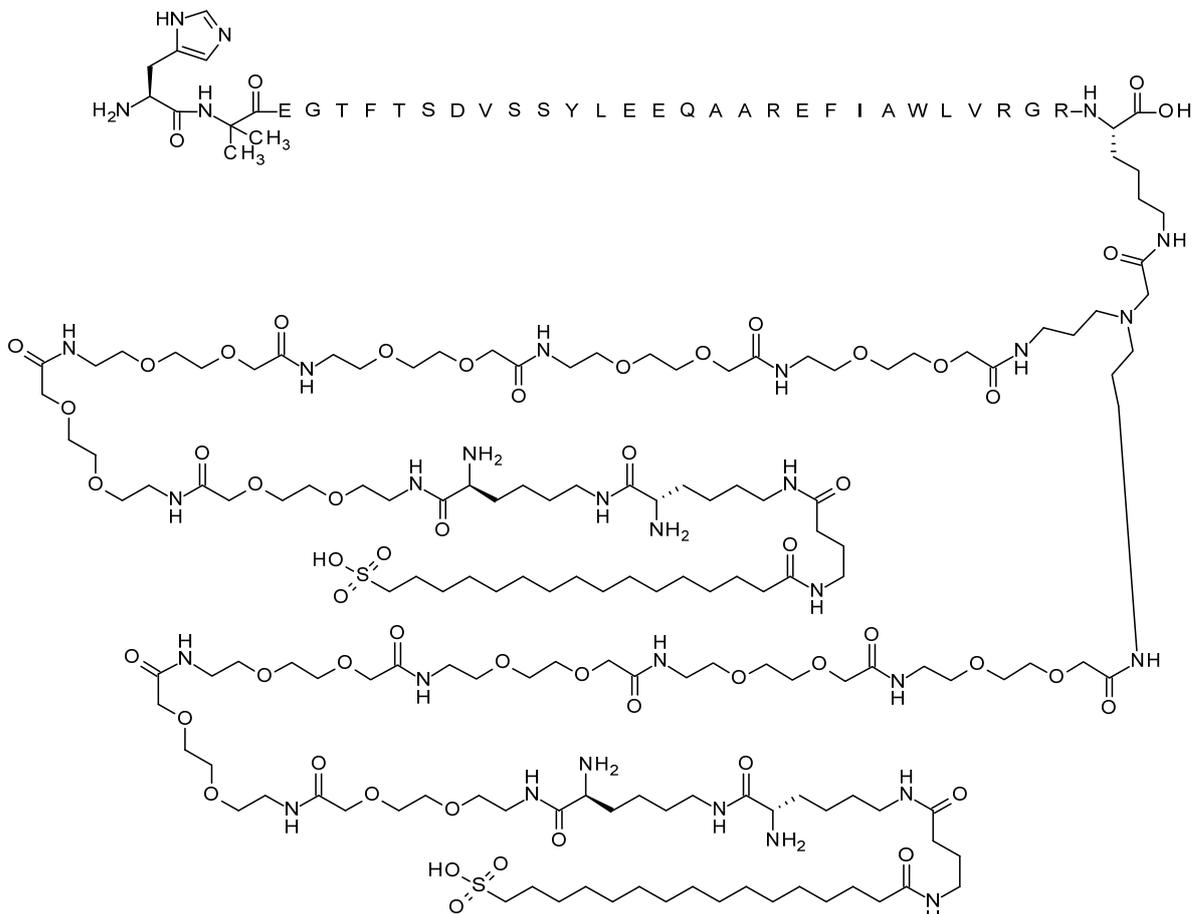
35 N(épsilon-37)-[2-bis[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2S)-2-amino-6-[[2S)-2-amino-6-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

sustancia química 34:



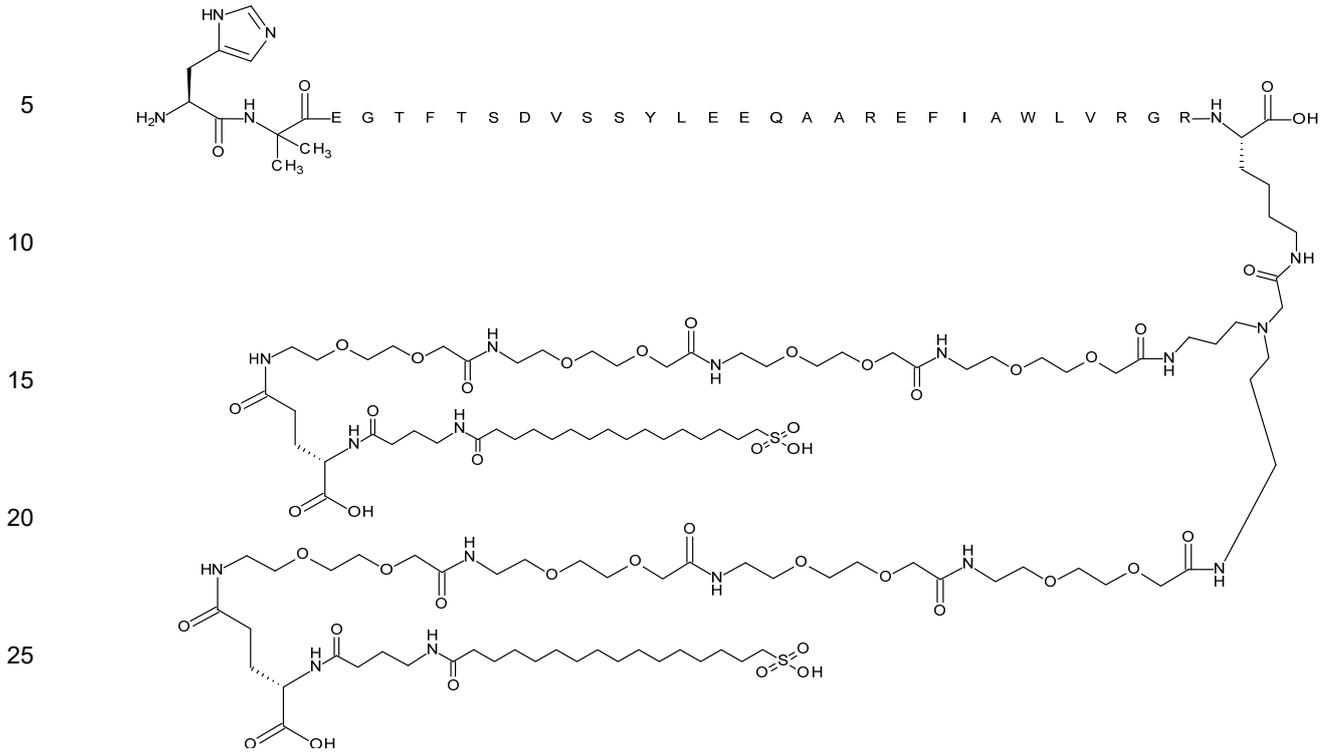
N{épsilon-37)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(2S)-2-amino-6-[[[(2S)-2-amino-6-
 [4-(16-
 sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]hexanoil]amino]hexanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]a
 mino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

sustancia química 35:



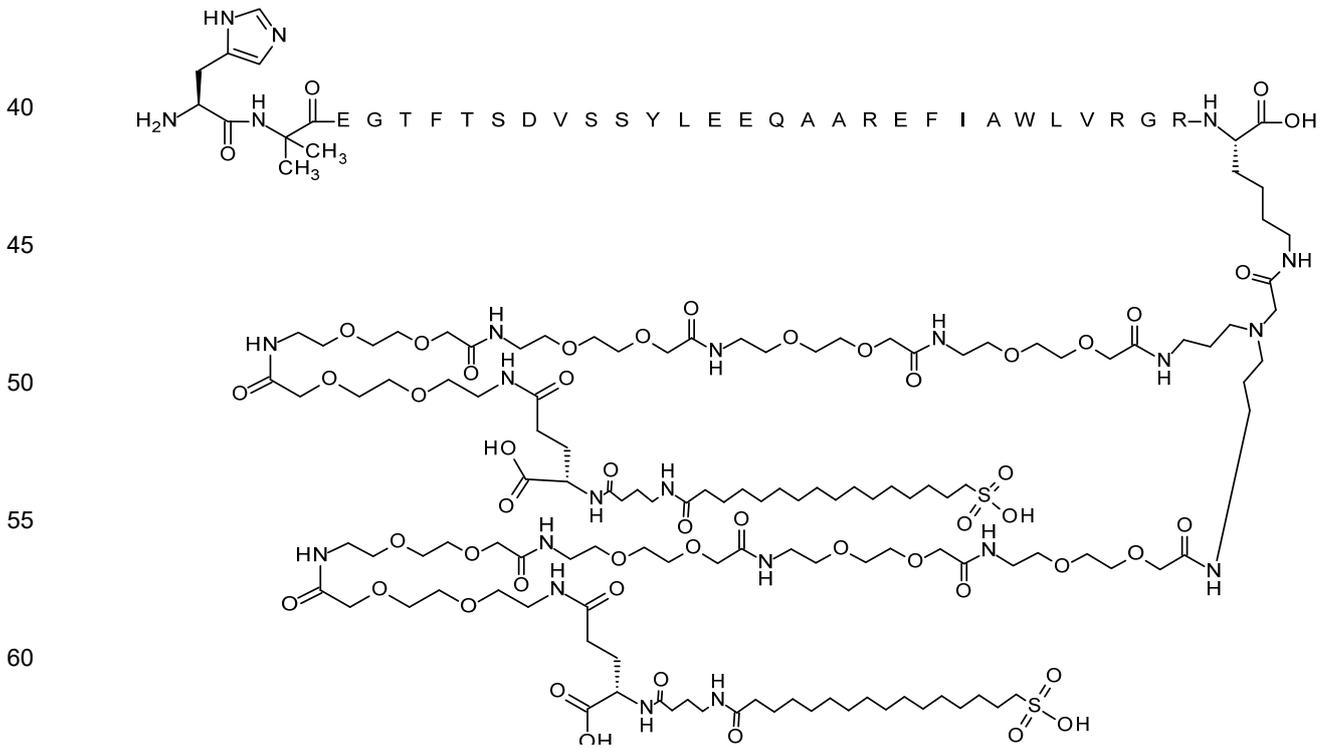
N{épsilon-37)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[4-(16-
 sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-
 péptido,

sustancia química 36:



30 N{épsilon-37}-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[4-(16-
 sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]et
 oxil]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-
 [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

35 sustancia química 37:



65

N{épsilon-37)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

5

sustancia química 38:

10

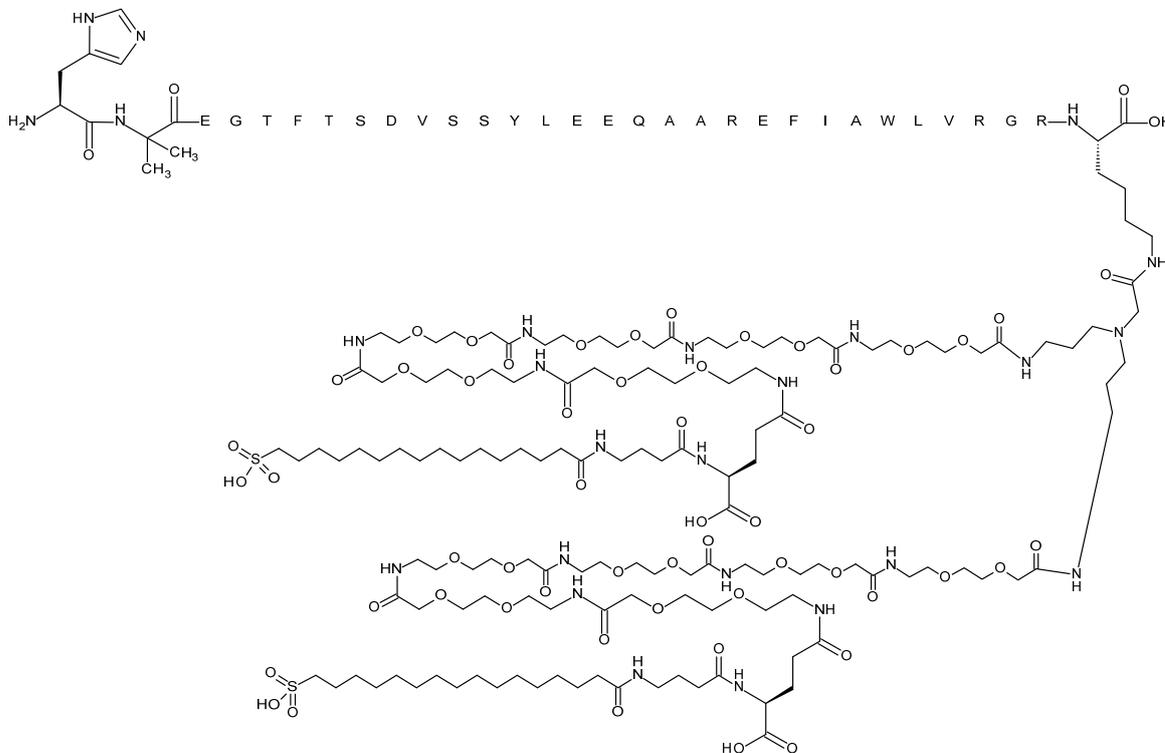
15

20

25

30

35



N{épsilon-37)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-[4-[4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoilamino]metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

40

sustancia química 39:

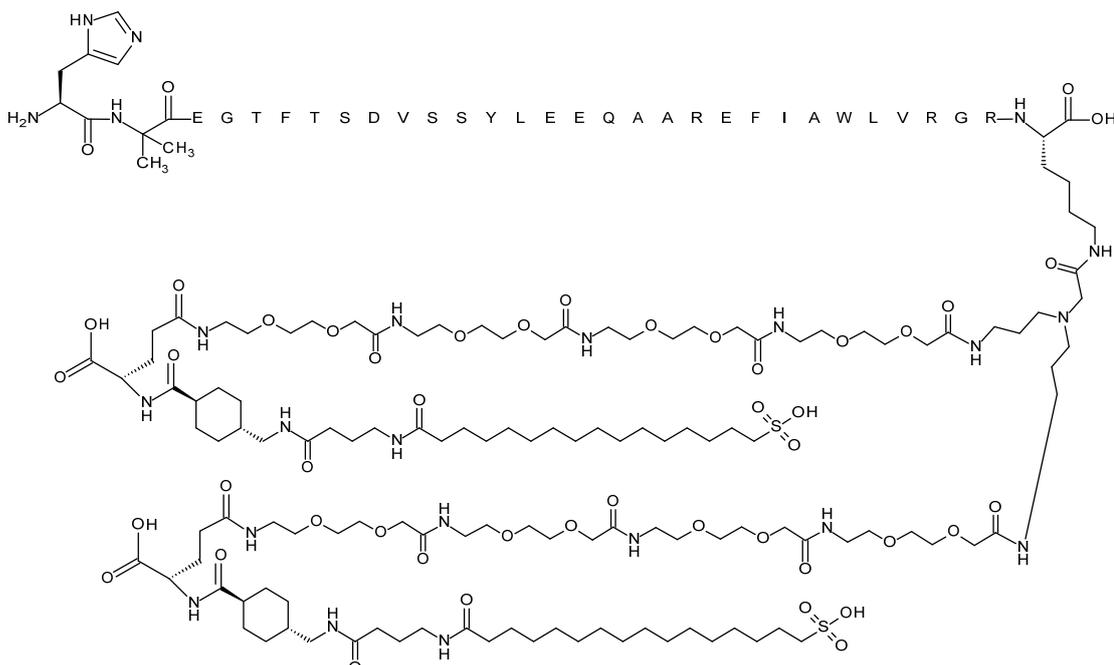
45

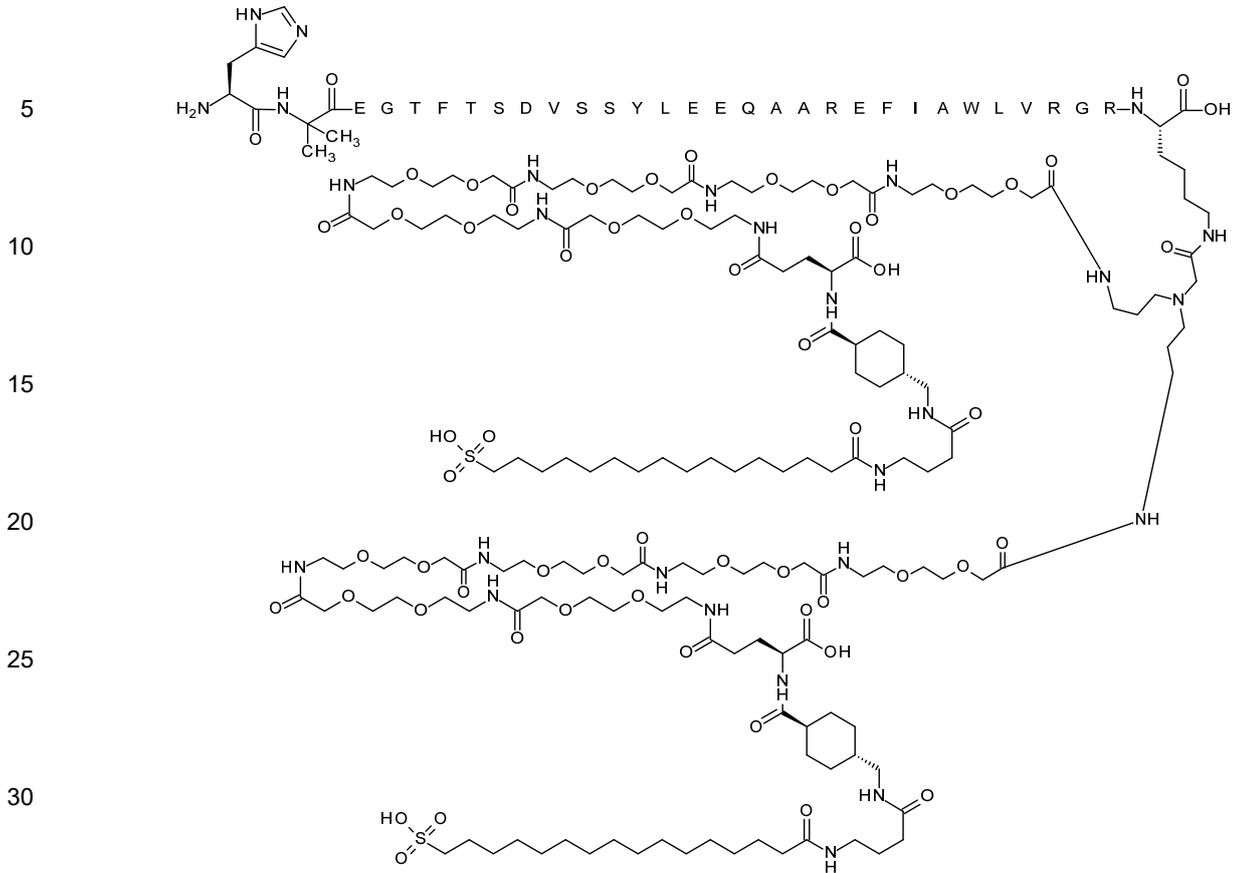
50

55

60

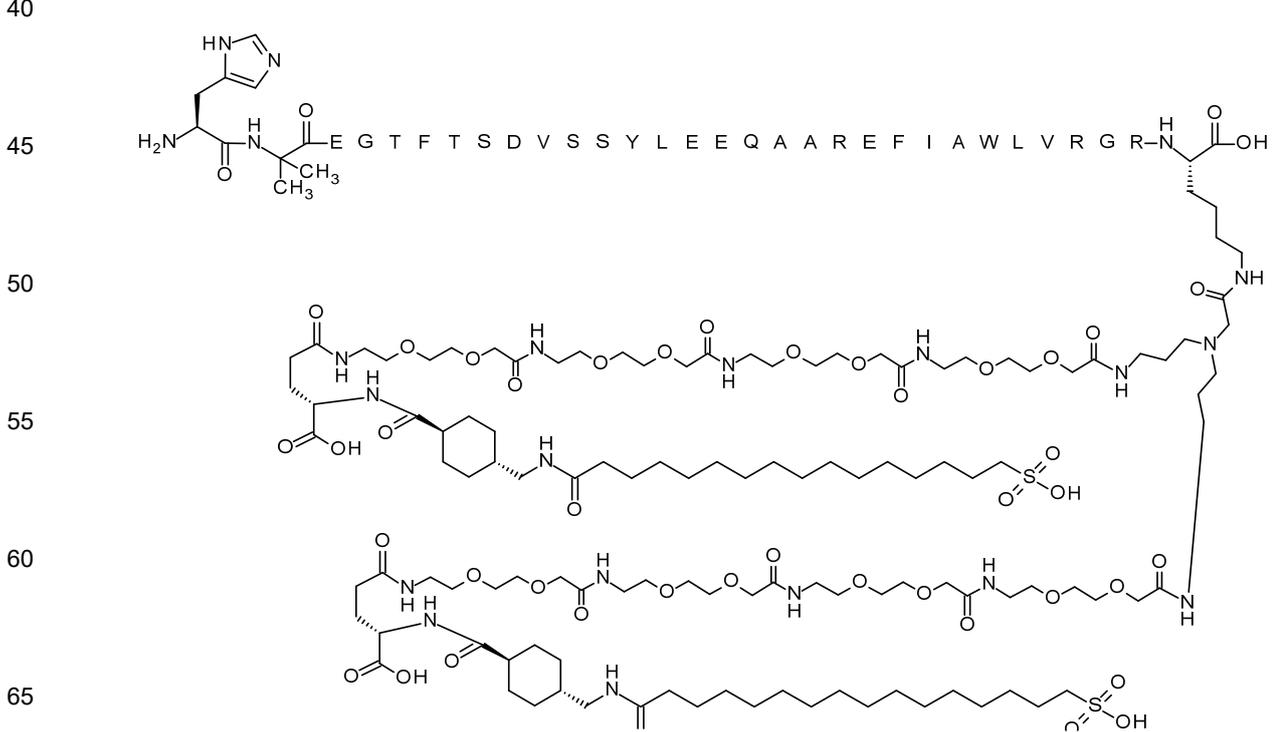
65

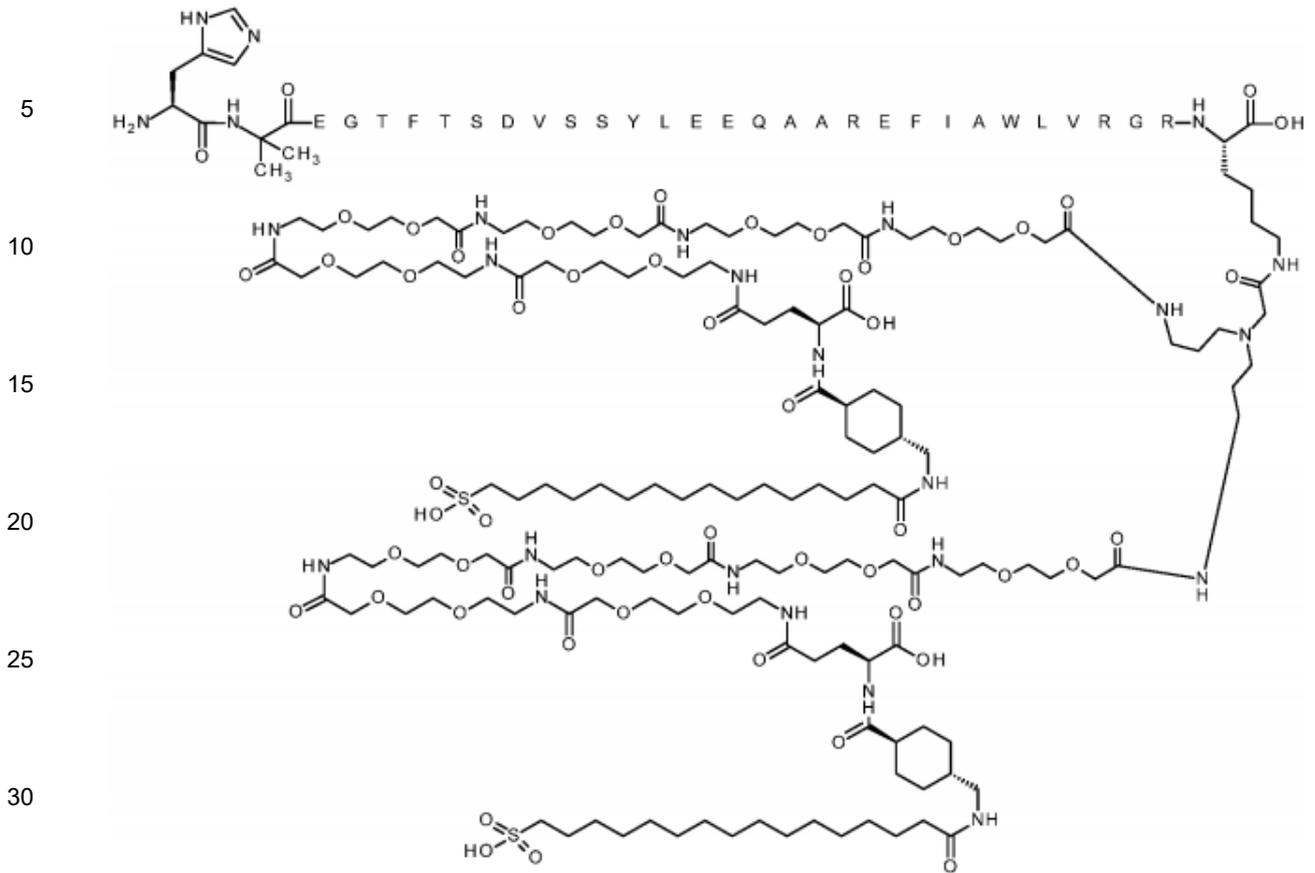




N{épsilon-37}-[2-bis[3-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-carboxi-4-[[4-[(16-sulfohexadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

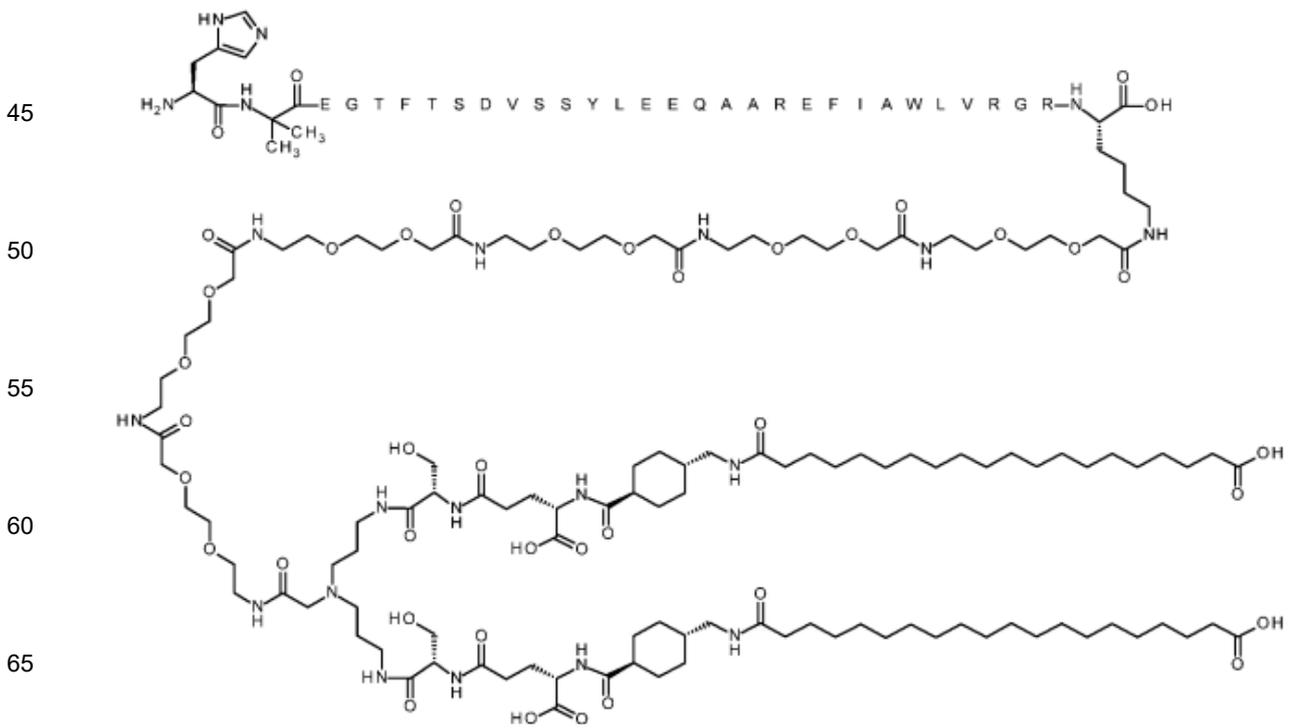
sustancia química 42:





35 N(épsilon-37)-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[bis[3-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[[[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]-3-hidroxiopropanoil]amino]propil]amino]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

40 sustancia química 45:

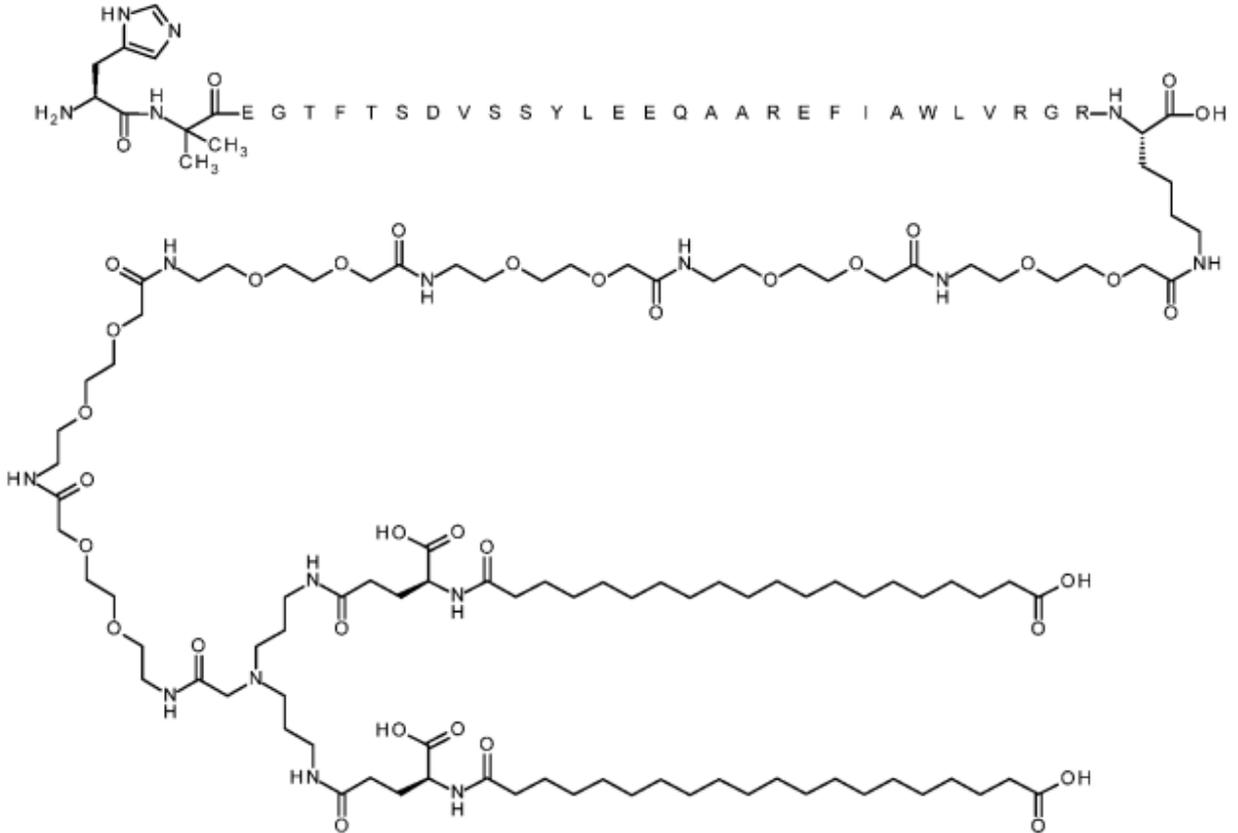


N{épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[bis3-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]propil]amino]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

5

sustancia química 46:

10



15

20

25

30

35

40

N{épsilon-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[bis3-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[4-[(19-carboxinonadecanoilamino)metil]ciclohexanocarbonil]amino]butanoil]amino]propil]amino]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-péptido,

45

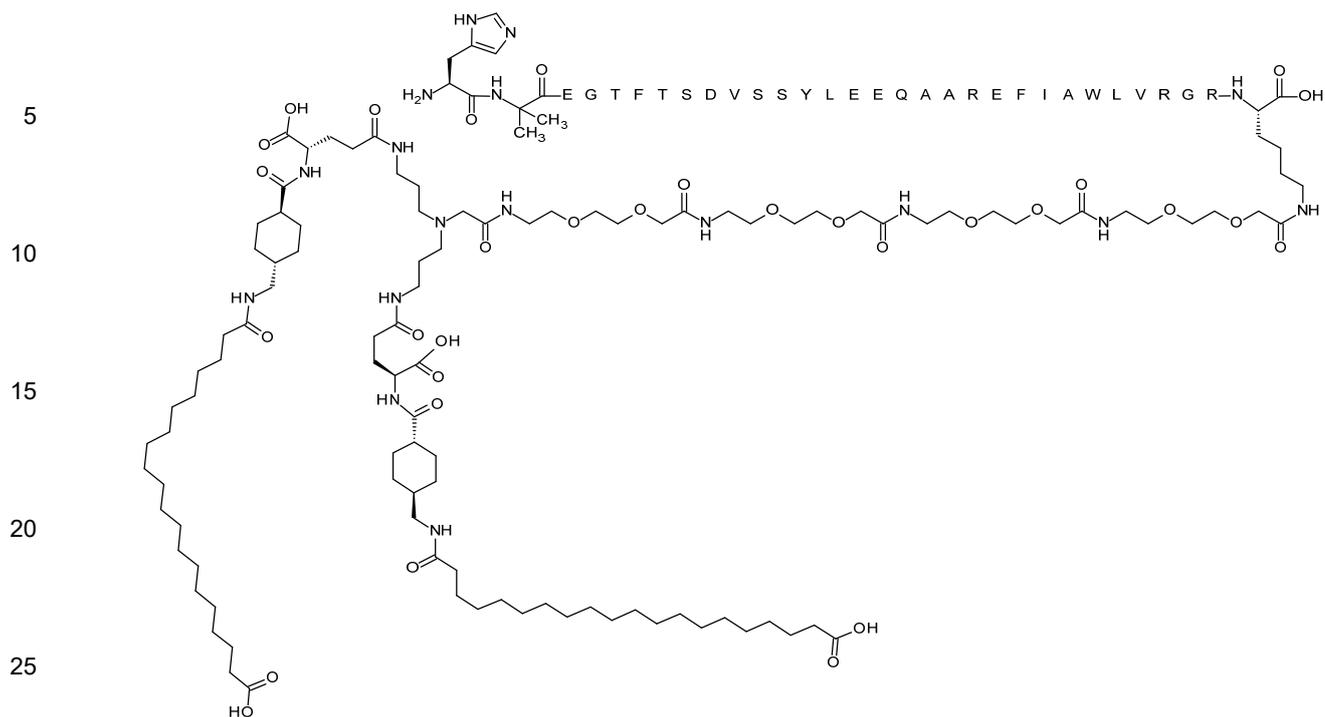
sustancia química 47:

50

55

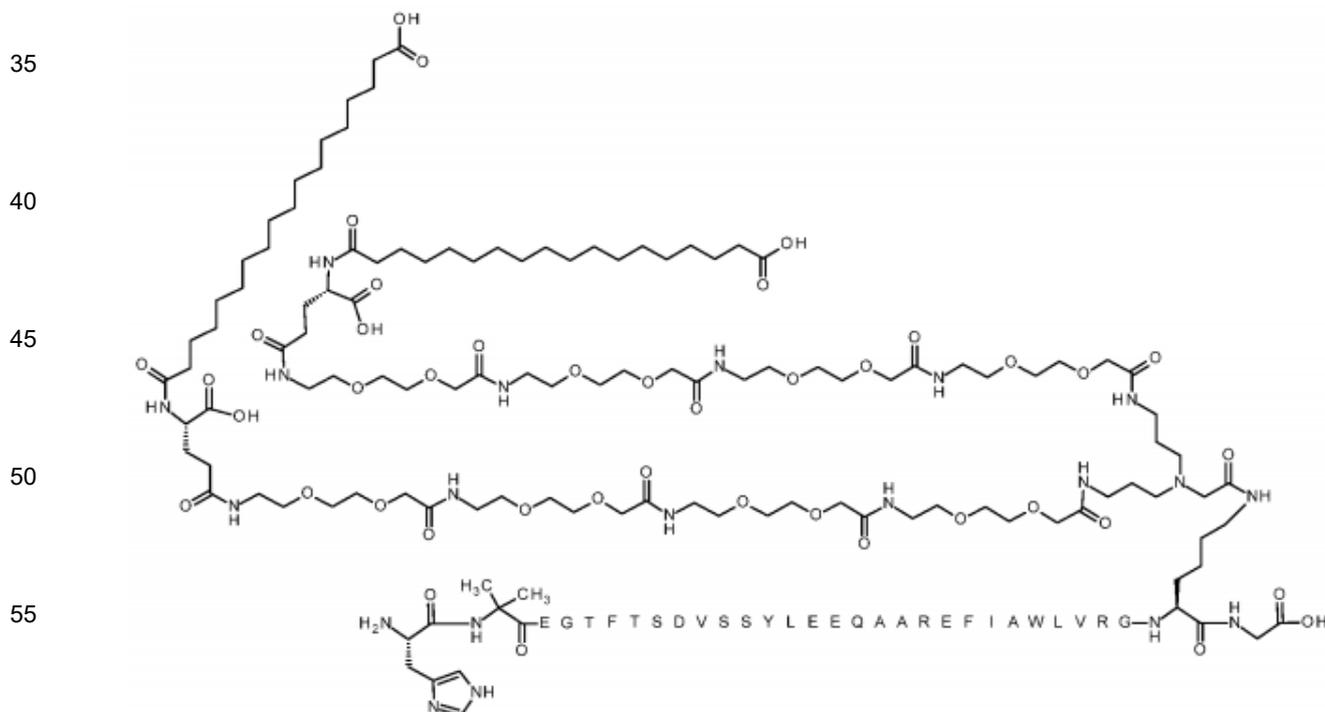
60

65



N{épsilon-36)-[2-[bis[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoi]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]propil]amino]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36]-GLP-1-(7-37)-péptido

sustancia química 48:



N{épsilon-36)-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[bis[3-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoi]amino]propil]amino]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Aib8, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys36]-GLP-1-(7-37)-péptido,

sustancia química 49:

65

- (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, tales como hiperglucemia, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes), diabetes gestacional y/o reducción de HbA1C;
- 5 (ii) retardo o prevención de la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardo de la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardo o prevención de la resistencia a la insulina, y/o retardo de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 10 (iii) mejorar la función de las células β , tal como disminuir la apoptosis de las células β , aumentar la función de las células β y/o la masa de células β , y/o restablecer la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos y/o trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o esclerosis múltiple;
- 15 (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como la obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingesta de alimentos, reducción del peso corporal, supresión del apetito, inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, bulimia nerviosa, y/u obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; retardo del vaciamiento gástrico; aumento de la movilidad física; y/o prevención y/o tratamiento de comorbilidades de la obesidad, tales como osteoartritis y/o incontinencia urinaria;
- 20 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía, neuropatía, lo que incluye la neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- 25 (vii) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la disminución de los lípidos séricos totales; aumento de HDL; disminución de LDL densa y pequeña; disminución de VLDL: disminución de triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 30 (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como el síndrome X, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, daño por reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, una enfermedad cardíaca temprana o cardiovascular temprana, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipertensión esencial, emergencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, intolerancia al ejercicio, fallo cardíaco agudo y/o crónico, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de pecho, derivación cardíaca y/o reoclusión con stent, claudicación intermitente (aterosclerosis obliterans), disfunción diastólica, y/o disfunción sistólica; y/o reducción de la presión sanguínea, tal como reducción de la presión sanguínea sistólica;
- 35 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto, o enfermedad de Crohn o colitis; disepsia, y/o úlceras gástricas; y/o inflamación, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, y/o lupus eritematoso sistémico;
- 40 (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, tales como el tratamiento de un paciente crítico, un paciente de polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP, por sus siglas en inglés), y/o un paciente con CIPNP potencial; prevención del desarrollo de enfermedades críticas o CIPNP; prevención, tratamiento y/o curación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; prevención o reducción de la posibilidad de que un paciente sufra de bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o estabilizar la glucosa sanguínea, el equilibrio de insulina y opcionalmente el metabolismo en pacientes en unidades de cuidado intensivo con enfermedad aguda;
- 45 (xi) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS);
- 50 (xii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cerebrales, tales como isquemia cerebral, hemorragia cerebral, y/o lesión cerebral traumática;
- 55 (xiii) prevención y/o tratamiento de apnea del sueño; y/o
- (xiv) prevención y/o tratamiento de abuso, tal como abuso de alcohol y/o abuso de drogas.
- 60 12. Un análogo de GLP-1 que comprende los siguientes cambios de aminoácidos en comparación con GLP-1(7-37) (SEQ ID NO: 1): (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 37K), (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P), o (8Aib, 22E, 26R, 34R, 37P, 38K); o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de este.

13. Un análogo de GLP-1 que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO: 8; o una sal, amida, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Fig. 1

