

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 234**

51 Int. Cl.:

C07K 14/575 (2006.01)
A61K 47/54 (2007.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2016** **PCT/EP2016/063429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016** **WO16198682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2016** **E 16734567 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** **EP 3307768**

54 Título: **Compuestos de PYY selectivos y usos de estos**

30 Prioridad:

12.06.2015 EP 15171785

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2025

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.00%)
Novo Allé
2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

ØSTERGAARD, SØREN;
JESSEN, CARSTEN;
WULFF, BIRIGTTE SCHJELLERUP y
SANFRIDSON, ANNIKA

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 019 234 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

Compuestos de PYY selectivos y usos de estos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a análogos y/o derivados del Péptido YY (PYY), y su uso farmacéutico.

Antecedentes de la invención

10

El PYY se libera durante una comida de las células L en el intestino delgado distal y el colon. Se conoce que el PYY tiene efectos periféricos en el tubo gastrointestinal (GI) y también actúa centralmente como una señal de saciedad. El PYY se secreta naturalmente como un péptido de 36 aminoácidos (PYY(1-36)) con una amida C-terminal pero se escinde a PYY(3-36) que constituye aproximadamente el 50 % del PYY circulante. La enzima responsable de la degradación es la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV). El PYY(3-36) se elimina rápidamente por proteasas y otros

15

mecanismos de aclaramiento. Se ha informado que la vida media del PYY(3-36) es <30 minutos en cerdos. Por lo tanto, el PYY presenta propiedades farmacocinéticas subóptimas, lo que significa que el péptido tiene que administrarse al menos dos veces al día.

20

Mientras que el PYY(1-36) activa los receptores Y1, Y2 y Y5 con muy poca selectividad y el receptor Y4 ligeramente menos, el PYY(3-36) procesado por DPPIV muestra una selectividad aumentada por el receptor Y2 sobre los receptores Y1, Y4 y Y5, aunque se retiene cierta afinidad por Y1 y Y5. Se conoce que la activación del receptor Y2 disminuye el apetito y la ingestión de alimentos, mientras que la activación del receptor Y1 y Y5 conduce a un aumento del apetito y la ingestión de alimentos. Además, la activación del receptor Y1 y Y5 puede provocar un aumento de la

25

presión arterial. Se ha sugerido el uso de PYY(3-36) para el tratamiento de la obesidad y enfermedades asociadas en base a los efectos demostrados de ciertos de estos péptidos en modelos animales y en el hombre, y al hecho de que las personas obesas tienen niveles basales bajos de PYY así como también respuestas de este péptido más bajas a las comidas. Además, se ha demostrado que los agonistas de Y2 tienen efectos anti-secretores y proabsortivos en el tubo gastrointestinal (GI). Se ha sugerido el uso potencial de agonistas de Y2 en el tratamiento de varios trastornos gastrointestinales.

30

En base a los efectos demostrados en, por ejemplo, ratas Zucker y ratones obesos inducidos por dieta (DIO), los análogos de PYY(3-36) selectivos para Y2 tienen un efecto positivo sobre el metabolismo de la glucosa y, por lo tanto, se sugiere que se usen para el tratamiento de la diabetes.

35

El documento WO 2009/138511 se refiere a agonistas del receptor Y2 y/o Y4 de acción prolongada. El documento WO 2011/033068 se refiere a análogos de PYY estabilizados contra la ruptura proteolítica C-terminal. El documento WO 2011/058165 se refiere a agonistas del receptor Y2 con propiedades farmacocinéticas prolongadas. El documento WO 2015/071355 se refiere a agonistas selectivos del receptor Y2 con propiedades farmacocinéticas prolongadas que tienen un triptófano en una posición correspondiente a la posición de hPYY(1-36); una N(alfa)-metil-L-arginina en una posición correspondiente a la posición 35 de hPYY(1-36); y una lisina en una posición correspondiente a la posición 7 de hPYY(1-36), en donde dicha lisina se modifica por un grupo de prolongación.

40

45

Para el tratamiento de afecciones que responden a la modulación del receptor Y, tales como la obesidad y la diabetes, sería atractivo usar análogos de PYY que sean específicos para el subtipo Y2 del receptor Y y, lo que es importante, que también presenten propiedades farmacocinéticas prolongadas y, como tal, puedan usarse en un régimen de dosificación con una frecuencia de administración menor que el PYY o PYY(3-36).

50

Resumen

La invención se refiere a compuestos de PYY. En un aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) y/o isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y v) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1), y puede comprender hasta 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con el PYY(3-36) humano (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2).

55

60

En otro aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y v) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID

65

NO:1), y puede comprender hasta 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con el PYY(3-36) humano (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2).

En otro aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); v) isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y vi) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1), y puede comprender hasta 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con el PYY(3-36) humano (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2).

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

Además o alternativamente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY que son agonistas del receptor Y2.

Además o alternativamente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY que muestran selectividad hacia el subtipo de receptor Y Y2 en comparación con los subtipos de receptores Y Y1, Y4 y Y5.

Además o alternativamente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY con una vida media más larga que la vida media de hPYY(3-36). Además o alternativamente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY con una vida media más larga que la vida media de hPYY(1-36).

Descripción de la invención

La invención se refiere a compuestos de PYY. En un aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) y/o isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y v) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1).

En otro aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y v) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1).

En otro aspecto, los compuestos de PYY de la presente invención tienen i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); v) isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y vi) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1).

Los compuestos de PYY de la presente invención pueden comprender hasta 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con PYY(3-36) humano (hPYY(3-36), SEQ ID NO:2).

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY que son agonistas del subtipo Y2 del receptor Y.

Además o alternativamente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de PYY que muestran selectividad hacia el subtipo de receptor Y Y2 en comparación con los subtipos de receptores Y Y1, Y4 y Y5.

En un aspecto, los péptidos que son "selectivos" para receptores específicos sobre otros receptores se refieren a péptidos que presentan al menos 10 veces, tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces mayor potencia para un receptor Y sobre otros receptores Y medido *in vitro* en un ensayo para la función del receptor, tal como un ensayo de potencia funcional de Actone, y se compararon por valores de EC50, o un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) que mide la afinidad de unión al receptor, y se compararon por valores de Ki.

En lo que sigue, las letras griegas pueden representarse por su símbolo o el nombre escrito correspondiente, por ejemplo: α = alfa; β = beta; ϵ = épsilon; γ = gamma; ω = omega; etc.

Compuestos de PYY

El término "hPYY(1-36)" como se usa en la presente descripción se refiere al Péptido YY humano, cuya secuencia se incluye en el listado de secuencias como SEQ ID NO:1. El péptido que tiene la secuencia de SEQ ID NO:1 también puede designarse como hPYY nativo.

El término "compuesto de PYY" como se usa en la presente se refiere a un péptido, o un compuesto, que es una variante de hPYY(1-36). El término "compuesto de PYY" como se usa en la presente descripción también puede referirse a un péptido, o un compuesto, que es una variante de hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2). El término "compuesto de PYY" como se usa en la presente descripción también puede referirse a un péptido, o un compuesto, que es una variante de hPYY(4-36).

El C-terminal de los compuestos de PYY de la presente invención es una amida, como es el C-terminal de hPYY(1-36) nativo (SEQ ID NO:1) y hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2), respectivamente.

Los compuestos de PYY de la presente invención pueden ser análogos de PYY y/o derivados de estos.

El término "análogo de PYY" se usa para compuestos de PYY, donde está presente al menos una modificación de aminoácido en la cadena principal.

El término "derivado de PYY" se usa para compuestos de PYY que comprenden al menos un sustituyente que no es aminoácido unido covalentemente.

Por lo tanto, un derivado de un análogo de PYY es un compuesto de PYY que comprende al menos una modificación de aminoácido y al menos un sustituyente que no es aminoácido unido covalentemente.

Los compuestos de PYY de la presente invención pueden comprender hasta 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2).

El término "modificación de aminoácido" usado a lo largo de esta solicitud se usa en el significado de una modificación de un aminoácido en comparación con hPYY(3-36). Esta modificación puede ser el resultado de una eliminación de un aminoácido, la adición de un aminoácido o la sustitución de un aminoácido por otro.

En un aspecto, los compuestos del PYY de la presente invención comprenden i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1), lo que significa que los compuestos del PYY de este aspecto de la invención pueden comprender hasta 6 modificaciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36) además de estas modificaciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 7, 30, 28 y 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1).

En otro aspecto, los compuestos del PYY de la presente invención comprenden i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y v) isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1), lo que significa que los compuestos del PYY de este aspecto de la invención pueden comprender hasta 5 modificaciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36) además de estas modificaciones en las posiciones correspondientes a las posiciones 7, 30, 22, 28 y 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1).

Como ejemplo, [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) comprende 6 sustituciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36). Como otro ejemplo, [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) comprende 6 sustituciones de aminoácidos y 1 delección en comparación con hPYY(3-36), lo que significa que este compuesto tiene 7 modificaciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36).

Los compuestos de PYY o análogos de PYY de la invención pueden describirse con referencia a i) el número del residuo de aminoácido en hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) que corresponde al residuo de aminoácido que se cambia (es decir, la posición correspondiente en hPYY(1-36)), y a ii) el cambio real.

Las expresiones "una posición equivalente a" o "posición correspondiente" se usan para caracterizar el sitio de cambio en una variante de secuencia de PYY por referencia a hPYY(1-36).

En general, a lo largo de la solicitud, cuando se hace referencia a una posición particular de un análogo de PYY, la posición a la que se hace referencia es la posición del análogo de PYY correspondiente a esa posición particular de hPYY(1-36).

En el listado de secuencias, el primer residuo de aminoácido de una secuencia dada no se asigna. 1. Esto significa que, por ejemplo, el primer residuo de aminoácido de hPYY(3-36), que es isoleucina, se asigna el núm. 3 en los listados de secuencias. Sin embargo, a lo largo de esta solicitud, esta posición se denomina posición correspondiente a la posición 3 de hPYY(1-36).

La expresión usada a lo largo de esta solicitud, que un compuesto de PYY comprende un aminoácido particular en una posición correspondiente a una posición determinada de hPYY(1-36), significa que el aminoácido nativo en esa posición se ha reemplazado con ese aminoácido particular.

Lo siguiente es un ejemplo no limitativo de nomenclatura analógica adecuada.

[Lys7,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) designa un análogo del PYY humano (1-36), en donde la alanina de origen natural en la posición 7 se ha sustituido con lisina, la leucina de origen natural en la posición 28 se ha sustituido con tirosina, la leucina de origen natural en la posición 30 se ha sustituido con triptófano, la valina de origen natural en la posición 31 se ha sustituido con leucina, y la tirosina y la prolina en las posiciones 1 y 2, respectivamente, se han eliminado. Igualmente, también puede decirse que [Lys7,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) designa un análogo del PYY(3-36) humano, en donde la alanina de origen natural en la posición 7 se ha sustituido con lisina, la leucina de origen natural en la posición 28 se ha sustituido con tirosina, la leucina de origen natural en la posición 30 se ha sustituido con triptófano y la valina de origen natural en la posición 31 se ha sustituido con leucina.

Lo siguiente es un ejemplo no limitante de nomenclatura adecuada para un derivado de un análogo de PYY. N{alfa-4)-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7)-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) designa un derivado de un análogo de hPYY(4-36), en donde [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31] designan los cambios de aminoácidos en comparación con PYY(4-36) humano con los números que se refieren a las posiciones correspondientes de PYY(1-36), y en donde el sustituyente 3-metilbutanoilo se une al grupo alfa amino del residuo de aminoácido N-terminal, y el sustituyente [(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil] se une al grupo épsilon amino de la lisina en la posición correspondiente a la posición 7 en hPYY(1-36).

Los residuos de aminoácidos pueden identificarse por su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres maneras son totalmente equivalentes.

Los análogos "que comprenden" determinados cambios especificados pueden comprender cambios adicionales, cuando se comparan con hPYY(1-36). En un aspecto, el análogo "tiene" los cambios especificados.

Análogos de PYY

Un análogo de PYY es un péptido de PYY en el que se ha modificado un número de residuos de aminoácidos en comparación con hPYY(1-36) o hPYY(3-36). Estas modificaciones incluyen sustituciones, inserciones y/o deleciones, solas o en combinación.

En un aspecto específico, los análogos de PYY de la invención incluyen una o más modificaciones de un residuo de aminoácido "no esencial". En el contexto de la invención, un residuo de aminoácido "no esencial" es un residuo que puede alterarse, es decir, eliminarse o sustituirse en la secuencia de aminoácidos del PYY humano sin suprimir o reducir sustancialmente la actividad del análogo de PYY hacia el receptor Y2.

Sustituciones. En un aspecto, los aminoácidos pueden sustituirse por sustitución conservadora. El término "sustitución conservadora" como se usa en la presente descripción denota que uno o más aminoácidos se reemplazan por otro, un residuo biológicamente similar. Los ejemplos incluyen la sustitución de residuos de aminoácidos con características similares, por ejemplo, aminoácidos pequeños, aminoácidos ácidos, aminoácidos polares, aminoácidos básicos, aminoácidos hidrófobos y aminoácidos aromáticos.

En un aspecto, los análogos de PYY de la invención pueden comprender sustituciones de uno o más aminoácidos no naturales y/o no aminoácidos, por ejemplo, miméticos de aminoácidos, en la secuencia de PYY.

Deleciones y truncamientos. En un aspecto, los análogos de PYY de la invención pueden tener uno o más residuos de aminoácidos eliminados de la secuencia de aminoácidos del PYY humano, solo o en combinación con una o más inserciones o sustituciones.

Inserciones. En un aspecto, los análogos de PYY de la invención pueden tener uno o más residuos de aminoácidos insertados en la secuencia de aminoácidos del PYY humano, solos o en combinación con una o más deleciones y/o sustituciones.

En un aspecto, los análogos de PYY de la invención pueden incluir inserciones de uno o más aminoácidos no naturales y/o no aminoácidos en la secuencia de PYY.

El péptido PYY puede derivarse de vertebrados, tales como humano, ratón, oveja, cabra, vaca o caballo. El término "vertebrado" significa miembros del subfilo *Vertebrata*, una división primaria del filo *Chordata* que incluye los peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos, todos los cuales se caracterizan por una columna vertebral segmentada y una cabeza bien diferenciada distinta. El término "mamífero" significa humanos, así como también todos los demás miembros de sangre caliente del reino animal que poseen un mecanismo homeostático en la clase *Mammalia*, por ejemplo, mamíferos compañeros, mamíferos de zoológico y mamíferos de fuentes alimenticias. Algunos ejemplos de mamíferos de compañía son los cánidos (por ejemplo, perros), los felinos (por ejemplo, gatos) y los caballos; algunos ejemplos de mamíferos de origen alimenticio son los cerdos, el ganado, las ovejas y similares. En un aspecto, el mamífero es un ser humano o un mamífero compañero. En un aspecto, el mamífero es un ser humano, hombre o mujer.

El término "péptido", como se usa, por ejemplo, en el contexto de los compuestos de PYY de la invención, se refiere a un compuesto que comprende una serie de aminoácidos interconectados por enlaces amida (o péptido).

Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo amino y un grupo ácido carboxílico y, opcionalmente, uno o más grupos adicionales, a menudo denominados cadena lateral.

El término "aminoácido" incluye aminoácidos proteinogénicos (o codificados o naturales) (entre los 20 aminoácidos estándar), así como también aminoácidos no proteinogénicos (o no codificados o no naturales). Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se incorporan naturalmente en las proteínas. Los aminoácidos estándar son los codificados por el código genético. Los aminoácidos no proteinogénicos o no se encuentran en las proteínas, o no se producen por la maquinaria celular estándar (por ejemplo, pueden haberse sometido a una modificación postraducciona). Los ejemplos no limitantes de aminoácidos no proteinogénicos son los isómeros D de los aminoácidos proteinogénicos. Un ejemplo de un isómero D de un aminoácido proteinogénico es el isómero D del ácido aspártico, que también puede escribirse como D-Asp.

En lo que sigue, todos los aminoácidos del compuesto de PYY para los cuales no se indica el isómero óptico deben entenderse como el isómero L (a menos que se especifique de cualquier otra manera).

Derivados de PYY

El término "derivado" como se usa en la presente descripción en el contexto de un péptido o análogo de PYY significa un péptido de PYY modificado químicamente, en el que uno o más sustituyentes se han unido covalentemente al péptido.

En un aspecto de la invención, el sustituyente puede ser un sustituyente N-terminal.

Además o alternativamente, en un aspecto, el sustituyente puede ser un grupo modificador o alternativamente, denominado un resto prolongador.

Sustituyente N-terminal

En un aspecto de la invención, el compuesto de PYY comprende un sustituyente unido covalentemente al grupo alfa-amino en el residuo de aminoácido en el extremo N-terminal del compuesto de PYY. En un aspecto, los residuos de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 1-3 de hPYY(1-36) están ausentes, y el sustituyente N-terminal se une covalentemente al residuo de aminoácido en la posición correspondiente a la posición 4 de hPYY(1-36).

En un aspecto, el sustituyente N-terminal es un grupo alcoxi. En un aspecto, el sustituyente N-terminal es un grupo alcoxi que comprende hasta 12 átomos de carbono. En otro aspecto, el sustituyente N-terminal es un grupo alcoxi que comprende hasta 6 átomos de carbono.

Grupo modificador/resto prolongador

En un aspecto, el compuesto de PYY comprende un sustituyente o grupo modificador unido covalentemente al residuo de aminoácido en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36). En otro aspecto adicional, el sustituyente o grupo modificador es capaz de formar conjugados no covalentes con proteínas, lo que promueve de esta manera la circulación del derivado con el torrente sanguíneo, y también tiene el efecto de prolongar el tiempo de acción del derivado, debido al hecho de que el conjugado del derivado de PYY y la albúmina solo se elimina lentamente por aclaramiento renal. Por lo tanto, el sustituyente, o grupo modificador, en su conjunto también puede denominarse como un resto prolongador.

El grupo modificador puede unirse covalentemente a un residuo de lisina del péptido PYY mediante acilación, es decir, por medio de un enlace amida formado entre un grupo de ácido carboxílico del grupo modificador y el grupo épsilon amino del residuo de lisina. El grupo amino de lisina también podría acoplarse a un aldehído del grupo modificador mediante aminación reductora. En otro aspecto, el grupo tiol de cisteína podría acoplarse a un grupo maleimido del

grupo modificador mediante adición de Michael o acoplarse al grupo cloro- o yodoacetilo del grupo modificador mediante sustitución nucleofílica.

5 En un aspecto, el grupo modificador se une covalentemente a un residuo de lisina en una posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) mediante acilación, es decir, por medio de un enlace amida formado entre un grupo de ácido carboxílico del grupo modificador y el grupo épsilon amino del residuo de lisina.

10 Los derivados de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos, pero que difieren solo en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio. El estereoisomerismo de los derivados ilustrados de la invención se indica en la sección experimental, en los nombres, así como también en las estructuras, mediante el uso de la nomenclatura estándar. A menos que se indique de cualquier otra manera, la invención se refiere a todas las formas estereoisoméricas del derivado reivindicado.

15 En la presente descripción, todos los aminoácidos del compuesto de PYY para los cuales no se indica el isómero óptico deben entenderse como que significan el L-isómero (a menos que se especifique de cualquier otra manera).

20 Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de PYY de la invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

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

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

25 Las sales de los derivados de la invención pueden formarse con cationes o aniones añadidos entre grupos aniónicos o catiónicos, respectivamente. Estos grupos pueden situarse en el resto peptídico y/o en la cadena lateral de los derivados de la invención.

30 Los ejemplos no limitantes de grupos aniónicos de los derivados de la invención incluyen grupos carboxílicos libres en la cadena lateral, si los hay, así como también en el resto peptídico. El resto peptídico a menudo incluye grupos carboxílicos libres en residuos de aminoácidos ácidos internos tales como Asp y Glu.

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

Propiedades funcionales

40 En un primer aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención tienen una buena potencia del receptor Y2. Además, o alternativamente, en un segundo aspecto, se unen muy bien al receptor Y2. Preferentemente, son agonistas completos del receptor Y2, como se refleja por su capacidad de unirse fuertemente al receptor Y2 combinado con la capacidad de activar completamente el receptor en comparación con hPYY(1-36) y hPYY(3-36).

45 Además o alternativamente, en un segundo aspecto funcional, la invención se refiere a compuestos de PYY que muestran selectividad hacia el subtipo de receptor Y Y2 en comparación con los subtipos de receptores Y Y1, Y4 y Y5.

50 Además, o alternativamente, en un tercer aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas. Además, o alternativamente, en un cuarto aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención tienen una vida media aumentada y/o un aclaramiento disminuido. Además, o alternativamente, en un quinto aspecto funcional, tienen el efecto in vivo de disminuir la glucemia. Además, o alternativamente, en un sexto aspecto funcional, tienen el efecto in vivo de disminuir la ingestión de alimentos. Además, o alternativamente, en un séptimo aspecto funcional, tienen el efecto in vivo de disminuir el peso corporal.

55 Actividad biológica – potencia *in vitro*

De acuerdo con el primer aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención son biológicamente activos, o potentes.

60 En una modalidad particular, la potencia y/o actividad se refiere a la potencia in vitro, es decir, el rendimiento en un ensayo funcional del receptor Y2, más en particular a la capacidad de activar el receptor Y2 humano.

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

La potencia in vitro de los derivados de la invención puede determinarse como se describe en el Ejemplo 2, y la EC₅₀ del derivado en cuestión determinado. Cuanto menor sea el valor de EC₅₀, mejor es la potencia.

5 En un aspecto de la invención, el derivado de la invención tiene una potencia in vitro determinada mediante el uso del método del Ejemplo 2 correspondiente a un EC₅₀ a 10 nM o menos. En un aspecto, el derivado de la invención tiene una potencia in vitro determinada mediante el uso del método del Ejemplo 2 correspondiente a un EC₅₀ a 5 nM o menos. En un aspecto, el derivado de la invención tiene una potencia in vitro determinada mediante el uso del método del Ejemplo 2 correspondiente a un EC₅₀ a 1 nM o menos.

10 Actividad biológica – unión al receptor *in vitro*

De acuerdo con el segundo aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención se unen muy bien al receptor Y2. Esto puede determinarse como se describe en el Ejemplo 3.

15 Generalmente, la unión al receptor Y2 debe ser lo más buena posible, correspondiente a un valor de K_i bajo. El valor de K_i se determina mediante la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$, en donde IC₅₀ es la concentración inhibidora media máxima del agonista, [L] es la concentración del radioligando y K_d es la constante de disociación para la unión.

20 Como ejemplo, en un aspecto particular, la afinidad de unión al receptor Y2 (K_i) está por debajo de 10 nM. En un aspecto de la invención, la afinidad de unión al receptor Y2 (K_i) está por debajo de 5 nM. En un aspecto de la invención, la afinidad de unión al receptor Y2 (K_i) está por debajo de 1 nM.

Actividad biológica – farmacología *in vivo*

25 En otra modalidad particular, los compuestos de PYY de la invención son potentes in vivo, lo que puede determinarse como se conoce en la técnica en cualquier modelo animal adecuado, así como también en ensayos clínicos.

30 El ratón db/db diabético es un ejemplo de un modelo animal adecuado, y el efecto reductor de la glucosa en sangre puede determinarse en tales ratones in vivo, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 5.

Además, la inhibición de la ingestión de alimentos en los ratones db/db es un modelo adecuado para la determinación del efecto sobre la ingestión de alimentos y el peso corporal como también se describe en el Ejemplo 5.

35 Generalmente, el efecto reductor de la glucosa de una dosis de 5, 10 o 30 nmol/kg debe ser lo más bueno posible correspondiente a un nivel de glucosa en % relativo bajo.

Como ejemplo, en un aspecto particular de la invención, 23 o 40 horas después de la dosificación (5, 10 o 30 nmol/kg) el nivel relativo de % de glucosa está por debajo del 90 %.

40 Como ejemplo, en un aspecto particular de la invención, 23 o 40 horas después de administrar 5 nmol/kg el % de ingestión de alimentos relativa está por debajo del 75 %. Como ejemplo, en un aspecto particular de la invención, 23 o 40 horas después de administrar 10 nmol/kg el % de ingestión de alimentos relativa está por debajo del 65 %. Como ejemplo, en un aspecto particular de la invención, 23 o 40 horas después de administrar 5 nmol/kg el % de ingestión de alimentos relativa está por debajo del 50 %.

Perfil farmacocinético

50 De acuerdo con el tercer aspecto funcional, los compuestos de PYY de la invención tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas tales como vida media terminal aumentada y/o aclaramiento disminuido.

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

55 Las propiedades farmacocinéticas de los derivados de la invención pueden determinarse adecuadamente in vivo en estudios farmacocinéticos (PK). Estos 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, a lo largo del tiempo.

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

65 La estimación de la vida media terminal y/o el aclaramiento es relevante para la evaluación de los regímenes de dosificación y es un parámetro importante en el desarrollo de fármacos, en la evaluación de nuevos compuestos

farmacéuticos.

Perfil farmacocinético – vida media *in vivo* en minicerdos

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

10 En una modalidad particular, las propiedades farmacocinéticas pueden determinarse como vida media terminal ($T_{1/2}$) *in vivo* en minicerdos después de la administración i.v., por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 4 en la presente descripción.

15 En un aspecto de la invención, la vida media terminal en minicerdos es de al menos 15 horas. En un aspecto de la invención, la vida media terminal en minicerdos es de al menos 20 horas. En otro aspecto más de la invención, la vida media terminal en minicerdos es de al menos 40 horas.

Producción de compuestos de PYY

La producción de péptidos como los compuestos de PYY de la presente invención se conoce bien en la técnica.

20 El resto de PYY de los derivados de la invención puede producirse, por ejemplo, mediante síntesis peptídica clásica, por ejemplo, síntesis peptídica de fase sólida mediante el uso de 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.

25 Además, o alternativamente, pueden producirse mediante métodos recombinantes, es decir, 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 en 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 de mamíferos BHK o CHO.

30 Los compuestos de PYY de la invención que incluyen aminoácidos no naturales y/o sustituyentes unidos covalentemente pueden, por ejemplo, producirse como se describe en la parte experimental.

35 Ejemplos específicos de métodos para preparar varios de los compuestos de PYY de la invención se incluyen en la parte experimental.

Purificación de proteínas

40 Los compuestos de PYY de la presente invención pueden purificarse mediante una variedad de procedimientos conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitarse a, cromatografía (por ejemplo, intercambio iónico, afinidad, hidrófobo y cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC)), procedimientos electroforéticos o extracción (ver, por ejemplo, Protein Purification, J.-C. Janson y Lars Ryden, editores, VCH Publishers, Nueva York, 1989).

Modo de administración

50 El término "tratamiento" pretende incluir tanto la prevención como la minimización de la enfermedad, trastorno o afección referidos (es decir, "tratamiento" se refiere tanto a la administración profiláctica como terapéutica de los compuestos de PYY de la invención o la composición que comprende los compuestos de PYY de la invención) a menos que se indique de cualquier otra manera o quede claramente contradicho por el contexto.

55 La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte de manera eficaz un compuesto de esta invención al lugar deseado o apropiado en el cuerpo, tal como por vía parenteral, por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Alternativamente, un compuesto de esta invención puede administrarse por vía oral, pulmonar, rectal, transdérmica, bucal, sublingual o nasal.

Composiciones farmacéuticas

60 Las composiciones inyectables que comprenden compuestos de PYY de la presente invención pueden prepararse mediante el uso de las técnicas convencionales de la industria farmacéutica que implican disolver y mezclar los ingredientes según sea apropiado para dar el producto final deseado. Por lo tanto, de acuerdo con un procedimiento, un compuesto de PYY de esta invención se disuelve en un tampón adecuado a un pH adecuado para minimizar o evitar la precipitación. La composición inyectable se esteriliza, por ejemplo, mediante filtración estéril.

Una composición puede ser una formulación estabilizada. El término "formulación estabilizada" se refiere a una formulación con estabilidad física y/o química aumentada, preferentemente ambas. En general, una formulación debe ser estable durante el uso y el almacenamiento (de acuerdo con el uso y las condiciones de almacenamiento recomendadas) 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 resultado de la exposición al estrés termomecánico, y/o la interacción con superficies e interfaces desestabilizadoras (tales como superficies hidrófobas). La estabilidad física de una formulación polipeptídica acuosa puede evaluarse por medio de la inspección visual, y/o por mediciones de turbidez después de la exposición al estrés mecánico/físico (por ejemplo, agitación) a diferentes temperaturas durante varios períodos de tiempo. Alternativamente, la estabilidad física puede evaluarse mediante el uso de un agente o sonda espectroscópica del estado conformacional del polipéptido tal como, por ejemplo, las sondas de Tioflavina T o "parche hidrófobo".

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

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de PYY con estabilidad física mejorada. En un aspecto, la invención proporciona compuestos de PYY con estabilidad química mejorada.

Tratamiento combinado

Las referencias a los métodos de tratamiento en los párrafos subsecuentes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

El tratamiento con un compuesto de PYY de acuerdo con la presente invención también puede combinarse con una o más sustancias farmacológicamente activas 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 de o asociados con la obesidad.

Ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: Agonistas del receptor de GLP-1, insulina, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), agonistas de amilina y agonistas del receptor de leptina.

En un aspecto de la invención, un compuesto de PYY de acuerdo con la presente invención se combina con un agonista de GLP-1. Los compuestos pueden suministrarse en una forma de dosificación única en donde la forma de dosificación única contiene ambos compuestos, o en forma de un kit de partes que comprende una preparación del compuesto PYY como una primera forma de dosificación unitaria y una preparación del agonista de GLP-1 como una segunda forma de dosificación unitaria.

Los ejemplos no limitantes de agonistas de GLP-1 que se combinarán con los compuestos de PYY de la presente invención son liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida, lixisenatida, taspoglutida y albiglutida.

Liraglutida, un derivado de GLP-1 monoacilado para la administración una vez al día que se comercializa desde 2009 por Novo Nordisk A/S, se describe en el documento núm. WO 98/08871.

El documento WO 2006/097537 describe derivados de GLP-1 adicionales que incluyen semaglutida, un derivado de GLP-1 monoacilado para la administración una vez a la semana que se encuentra en desarrollo por Novo Nordisk A/S. La exenatida es una versión sintética de la exendina-4, una hormona que se encuentra en la saliva del monstruo Gila. Muestra propiedades biológicas similares a las de GLP-1.

La dulaglutida es un constructo de GLP-1-Fc (GLP-1 - enlazador - Fc de IgG4).

La lixisenatida se basa en exendina-4(1-39) modificada C-terminalmente con seis residuos de Lys.

La taspoglutida es el derivado de 8-(2-metilalanina)-35-(2-metilalanina)-36-L-argininamida de la secuencia de aminoácidos 7-36 de GLP-1 humano.

La albiglutida es una proteína híbrida de GLP-1-albúmina sérica humana (HSA) recombinante, probablemente un dímero de GLP-1 fusionado a HSA. El péptido GLP-1 constituyente es un análogo, en el que Ala en la posición 8 ha sido sustituido por Gly.

Indicaciones farmacéuticas

La presente invención también se refiere a un compuesto de PYY de la invención para su uso como un medicamento.

En aspectos particulares de la invención, los compuestos de PYY de la invención pueden 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 para la reducción de HbA1C;
- (ii) retardar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética, tal como la progresión en la diabetes tipo 2, retardar la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a diabetes tipo 2 que requiere insulina, retardar o prevenir la resistencia a la insulina y/o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 que no 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 restaurar la sensibilidad a la glucosa de las células β ;
- (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, tales como obesidad, por ejemplo, mediante la disminución de la ingestión de alimentos, la reducción del peso corporal, la supresión del apetito, la inducción de saciedad; tratamiento o prevención del trastorno por atracón, la 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 la artrosis y/o la incontinencia de la orina;
- (v) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, tales como angiopatía; neuropatía, que incluye neuropatía periférica; nefropatía; y/o retinopatía;
- (vi) mejorar los parámetros lipídicos, tales como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, reducir los lípidos séricos totales; aumentar HDL; reducir LDL pequeños y densos; reducir VLDL; reducir triglicéridos; reducir colesterol; reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; inhibir la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- (vii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares; y/o
- (viii) prevención y/o tratamiento de la apnea del sueño.
- (ix) mantenimiento del peso después de la pérdida de peso exitosa (ya sea inducida por fármacos o por dieta y ejercicio) – es decir, prevención del aumento de peso después de la pérdida de peso exitosa.

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

En un aspecto, en la presente descripción se describe un método para alterar el metabolismo energético en un sujeto. El método incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de PYY de la invención al sujeto, de esta manera altera el gasto de energía. La energía se quema en todos los procesos fisiológicos. El cuerpo puede alterar la velocidad de gasto de energía directamente, al modular la eficiencia de esos procesos, o cambiar el número y la naturaleza de los procesos que están ocurriendo. Por ejemplo, durante la digestión el cuerpo gasta energía al mover los alimentos a través del intestino y al digerir los alimentos, y dentro de las células, la eficiencia del metabolismo celular puede alterarse para producir más o menos calor.

En un aspecto, en la presente descripción se describe un método para cualquier y todas las manipulaciones del circuito preciso descrito en esta solicitud, que alteran la ingestión de alimentos de manera coordinada y recíproca alteran el gasto de energía. El gasto de energía es el resultado del metabolismo celular, la síntesis de proteínas, la tasa metabólica y la utilización de calorías. Por lo tanto, en esta modalidad, la administración periférica da como resultado un mayor gasto de energía y una disminución de la eficiencia de la utilización de calorías. En un aspecto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de PYY de acuerdo con la invención se administra a un sujeto, de esta manera se aumenta el gasto de energía.

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 reducir el apetito. En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para reducir la ingestión de alimentos.

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 la prevención de la obesidad. En algunas modalidades, la invención se refiere al uso de los compuestos de PYY de la presente invención para el tratamiento o la prevención de la obesidad. En algunas modalidades, el sujeto que padece de obesidad es humano, tal como un adulto humano o un humano pediátrico (que incluye lactantes, niños y adolescentes). El índice de masa corporal (IMC) es una medida de la grasa corporal en base a la altura y el peso. La fórmula para el 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 también puede denominarse 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 severa u obesidad mórbida, en donde el sujeto humano puede tener un IMC de ≥ 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 de los compuestos de PYY de la presente 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 humano, tal como un ser humano adulto o un ser humano pediátrico (que incluye lactantes, 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 (como la diabetes tipo 2), dislipidemia, colesterol alto y apnea obstructiva del sueño.

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 de los compuestos de PYY de la presente invención para la reducción del peso corporal. Un humano que se somete 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 humano que se someterá a la 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.

Ejemplos

Esta parte experimental comienza con una lista de abreviaturas y va seguida de una sección que incluye métodos generales para sintetizar y caracterizar compuestos de la invención. Después siguen una serie de Ejemplos que se refieren a la preparación de compuestos de PYY específicos, y al final se han incluido una serie de ejemplos relacionados con la actividad y las propiedades de estos compuestos (sección titulada métodos farmacológicos). Los ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Lista de abreviaturas

ACN: acetonitrilo

Ahx: ácido 6-amino-hexanoico

Aib: ácido alfa-aminoisobutírico

Boc: terc-butiloxicarbonilo

CH₃CN: acetonitrilo

cpm: recuentos por minuto

DCM: diclorometano

DIC: Diisopropilcarbodiimida

DIPEA: diisopropiletilamina

DMF: N,N-dimetilformamida

Et₂O: éter dietílico

Fmoc: 9 H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo

HFIP: Hexafluoroisopropanol

HMWP: Proteínas de alto peso molecular

h: horas

H₂O: agua

HOAc: ácido acético

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

Min: minutos

Mtt: 4-metiltritilo

MW: Peso molecular

NMeArg: N(alfa)-metil-L-arginina

NMF: 1-metil-formamide

NMP: 1-metil-pirrolidin-2-ona

OtBu: éster terc-butílico

Pbf: 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo

PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio

rpm: vueltas por minuto

r.t: Temperatura ambiente

tBu: terc. butilo

TFA: ácido trifluoroacético

TIPS: triisopropilsilano

Trt: trifenilmetilo

Materiales y métodos

Métodos generales de preparación

Esta sección se refiere a métodos para la síntesis en fase sólida de la cadena principal peptídica y la síntesis de la cadena lateral unida a la cadena principal (métodos SPPS, que incluyen métodos para el acoplamiento de aminoácidos, la desprotección de aminoácidos Fmoc-amino, métodos para escindir el péptido de la resina y para su purificación).

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

Procedimiento para el ensamblaje automático en etapas de la cadena principal peptídica. La resina con peptidilo protegida se sintetizó de acuerdo con la estrategia Fmoc en un sintetizador de péptidos de fase sólida Prelude (Protein Technologies, Tucson, Estados Unidos) en una escala de 0,25 mmol o en una escala de 0,4 mmol mediante el uso de los protocolos de la máquina suministrados por el fabricante. Los derivados de aminoácidos protegidos con Fmoc usados fueron los recomendados estándar: 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-Glu-OtBu, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-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. suministrados por, por ejemplo, Bachem, Iris Biotech, Protein Technologies o Novabiochem. Se compró ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico a Polypeptides. Si no se especifica nada más, se usa la forma L natural de los aminoácidos. El acoplamiento se realizó mediante el uso de DIC (diciclohexilcarbodiimida) y Oxya Pure (2-ciano-2-(hidroximino)-acetato de etilo, Merck, Novabiochem, Suiza) acoplamientos mediados en NMP (N-metilpirrolidona). El acoplamiento del aminoácido Fmoc se realizó como se describió anteriormente mediante el uso de un exceso de 4-8 veces de aminoácido con relación a la sustitución de resina (4-8 eq). El tiempo de acoplamiento varió de 1 hora hasta 4 horas. El Fmoc-Arg(pbf)-OH se acopló mediante el uso de un procedimiento de acoplamiento doble (1 hora + 1 hora). La resina usada para la síntesis de las amidas peptídicas puede ser Tentagel RAM (Rapp Polymere, Alemania), resina Rink amida ChemMatrix (Matrix Innovation, Canadá) resina Rink-Amida (Merck/Novabiochem). Los derivados de aminoácidos protegidos usados fueron aminoácidos Fmoc estándar (suministrados por, por ejemplo, Protein Technologies o Novabiochem). El grupo épsilon amino de lisina a derivatizar se protegió con Mtt. El aminoácido o construcción N-terminal se acopló como un aminoácido protegido con Boc, por ejemplo, Boc-Ile. Alternativamente, se acopló ácido isovalérico de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento descrito anteriormente para los aminoácidos Fmoc. La ensamble en fase sólida por etapas en el Prelude se realizó mediante el uso de las siguientes etapas: 1) desprotección (eliminación de Fmoc) mediante el uso de piperidina al 25 % en NMP durante 2x4 min, etapa 2) Lavado (eliminación de piperidina) con NMP y DCM, etapa 3) Acoplamiento de aminoácido Fmoc (Fmoc-aminoácido 0,3 M en Oxya Pure 0,3 M en NMP) 4-8 eq en exceso durante 1-4 horas de acoplamiento iniciado mediante la adición de 1/10 volumen de DIC 3 M en NMP y 1/10 volumen de colidina en NMP. La mezcla se realizó mediante burbujeo ocasional con nitrógeno, etapa 4) Lavado (eliminación de exceso de aminoácido y reactivos mediante el uso de NMP y DCM). La última etapa incluyó el lavado con DCM, lo que hizo que la resina estuviera lista para la unión de un grupo modificador en la cadena lateral de lisina.

2. Unión de grupos modificadores a la cadena principal peptídica protegida unida a resina

Procedimiento para la eliminación manual de la protección con Mtt (lisina (Mtt)): Antes de la síntesis del grupo modificador, el grupo Mtt en el sitio de unión (lisina) debe eliminarse. La resina se colocó en una jeringa o matraz de reacción y se trató con 75 % de hexafluoroisopropanol (HFIP) + 25 % de DCM durante 2 X 30 minutos para eliminar el grupo Mtt. Después, la resina se lavó con DCM y NMP como se describió anteriormente y se neutralizó con DIPEA al 5 % (etapa de neutralización) en NMP o piperidina al 25 % en NMP seguido de lavado con NMP antes de acoplar el grupo modificador. Alternativamente, se omitió la etapa de neutralización.

Procedimiento para la eliminación de Prelude de la protección con Mtt (lisina (Mtt)): En el Prelude, la resina se trató con 75 % de hexafluoroisopropanol (HFIP) + 25 % de DCM durante 2 x 2 minutos seguido de 2 x 30 minutos para eliminar el grupo Mtt en la lisina. Después, la resina se lavó con DCM y NMP seguido de una etapa de neutralización mediante el uso de piperidina al 25 % en NMP durante 4 minutos, y después estuvo lista para la síntesis del grupo modificador.

Procedimiento para la síntesis manual de grupos modificadores sobre un residuo de lisina:

Los bloques estructurales Fmoc-ácido-8-amino-3,6-dioxaoctanoico (núm. CAS 166108-71-0), Fmoc-TTDS-OH (núm. CAS 172089-14-4, IRIS Biotech GmbH), Fmoc-ácido-6-amino-hexanoico (Fmoc-Ahx; núm. CAS 88574-06-5), Fmoc-L-Glu-OtBu (84793-07-7) y éster mono-terc-butilico de ácido eicosanodioico (núm. CAS 843666-40-0) se acoplaron mediante el uso de DIC y Oxya Pure en 4-8 eq con relación a la sustitución de resina. El tiempo de acoplamiento fue de 2-16 horas, seguido generalmente de una etapa de protección mediante el uso de anhídrido acético 1 M durante 15-60 min. El grupo Fmoc se eliminó mediante el uso de piperidina al 25 % en NMP durante 10-30 min, seguido de lavado.

El ácido 16-sulfónico hexadecanoico se solubilizó en NMP o N-metilformamida (NMF) a 60 grados centígrados o más y se activó con PyBOP 1 eq con relación al ácido hexadecanoico sulfónico y también se añadió 2 eq de diisopropiletilamina (DIPEA) con relación al ácido hexadecanoico sulfónico. La resina con peptidilo se lavó con NMP

o NMF caliente justo antes de la adición de ácido hexadecanoico activado. Se usó un exceso de 3-4 del bloque estructural sulfónico y se permitió que el acoplamiento continuara > 16 horas.

Procedimiento para la síntesis automatizada de grupos modificadores sobre un residuo de lisina:

Para la síntesis de los grupos modificadores se usaron los siguientes bloques estructurales: Ácido Fmoc-8-amino-3,6-dioxaoctanoico, Fmoc-TTDS-OH), ácido Fmoc-6-amino-hexanoico (Fmoc-Ahx; núm. de CAS 88574-06-5), Fmoc-Glu-OtBu y éster mono-terc-butílico de ácido eicosanodioico (núm. de CAS 843666-40-0). Los grupos modificadores se acoplaron mediante el uso de DIC y Oxyma Pure en 4-8 eq con relación a la sustitución de resina. El tiempo de acoplamiento fue de 2-16 horas, seguido generalmente de una etapa de protección mediante el uso de anhídrido acético 1 M durante 20 min. El grupo Fmoc se eliminó mediante el uso de piperidina al 25 % en NMP durante 2x4 min, seguido de lavado como se describe en la SPPS de la cadena principal peptídica. Todas las demás etapas de síntesis también fueron las mismas que las descritas anteriormente con la síntesis de la cadena principal. El acoplamiento del ácido hexadecanoico 16-sulfónico se realizó mediante el procedimiento manual como se describió anteriormente mediante el uso de pyBOP como reactivo de acoplamiento.

3. Escisión del péptido unido a resina con o sin grupos modificadores unidos y purificación

Antes de la desprotección con TFA, la resina con peptidilo se lavó con DCM o éter dietílico y se secó. Los grupos de protección de péptidos y de cadena lateral se eliminaron mediante la adición de 20-40 ml (escala de 0,25 mmol) de 30-60 (escala de 0,4 mmol) ml de TFA al 92 %, TIPS al 5 % y H₂O al 3 % durante 2-4 horas. Después, el TFA se filtró y en algunos casos se concentró mediante una corriente de argón y se añadió éter dietílico para precipitar el péptido. El péptido se lavó tres y cinco veces con éter dietílico y se secó.

Métodos generales de detección y caracterización

Esta sección se refiere a métodos para la detección y caracterización de los péptidos resultantes, que incluyen métodos de LCMS, MALDI y UPLC.

Método LC-MS (457_LCMS01)

Sistema: Agilent 1290 infinity series UPLC
Columna: Eclipse C18+ 2,1x50 mm 1,8 μ
Detector: Agilent Technologies LC/MSD TOF 6230 (G6230A)

Configuración del detector:
Método de ionización: Fuente Jet Stream de Agilent
Intervalo de barrido: m/z mín. 100, m/z máx. 3200
modo de reflector lineal
modo positivo

Sistema:
Gradiente lineal: 5 % a 95 % de B
Tiempo de corrida de gradiente: 6 minutos 0-4,5 min 5-95 % B, 4,5-5 95 % B, 5-5,5 95-5 % B 5,5-6 5 % B
Régimen de flujo: 0,40 ml/min fijo
Temperatura de la columna: 40 °C
Solvente A: H₂O 99,90 %, TFA 0,02 %
Solvente B: CH₃CN 99,90 %, TFA 0,02 %

Método MALDI-MS

Los pesos moleculares de los péptidos se determinaron mediante el uso de espectroscopia de masas de tiempo de vuelo de desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS), registrados en un Microflex (Bruker). Se usó una matriz de ácido alfa-ciano-4-hidroxicinámico. El peso molecular del producto se calculó en base al resultado del análisis MALDI-MS mediante el uso del software suministrado por el fabricante.

Síntesis de intermedios

Síntesis de ácido 16-sulfo-hexadecanoico

Se disolvió 16-hexadecanolida (997 g, 3,92 mol) en metanol (15,1 l) y se añadió monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico (90,0 g, 0,473 mol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de 50 l a 55 °C durante 16 horas. Después de enfriar, se añadió carbonato de hidrógeno de sodio (56,0 g, 0,67 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El solvente se evaporó en un evaporador rotatorio Heidolph de 20 l. Se añadió acetato de etilo (12 l) y la mezcla se extrajo con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio al 5 % (10 l). La capa orgánica se separó; la capa de emulsión se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 l), el material turbio blanco insoluble se separó y la capa de acetato de etilo se lavó nuevamente con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio al 5 % (5 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (5 l) y salmuera (10

l). El solvente se evaporó en un evaporador rotatorio Heidolph de 20 l. El producto crudo se cristalizó a partir de hexanos (8 l). La solución caliente en hexanos se decantó y después se dejó cristalizar en baño de enfriamiento. El material se filtró en frita grande y se lavó con hexanos fríos (2 l). El material puro se secó al vacío.

5 Rendimiento: 1062,2 g (95 %). R_F (SiO₂, diclorometano/metanol 95:5): 0,65.

Espectro de ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_H): 3,67 (s, 3 H); 3,67-3,60 (m, 2 H); 2,30 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,67-1,53 (m, 4 H); 1,25 (s, 22 H).

10 El éster anterior (957 g, 3,34 mol) se disolvió en diclorometano (7 l) en un evaporador rotatorio Heidolph de 20 l. Se añadió trietilamina (695 ml, 4,98 mol), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C (poniendo hielo en el baño de evaporación) y se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (325 ml, 4,19 mol) en diclorometano (200 ml) durante 10 minutos mediante un tubo externo mediante el uso de un vacío. Después, la mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 1 hora. El análisis de NMR mostró una conversión completa. Se añadió agua (690 ml) y se evaporaron los solventes. Se añadió acetato de etilo (8 l) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M (4 l) y solución de carbonato de sodio al 5 % (4 l). Dado que la extracción de carbonato de sodio formó una emulsión, esta capa se extrajo con acetato de etilo (4 l) y se añadió a la porción principal. La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera (4 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se evaporó, lo que dio éster de metilo de ácido 16-

20 Rendimiento: 1225,4 g (100 %).

Espectro de ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_H): 4,22 (t, J=6,6 Hz, 2 H); 3,66 (s, 3 H); 3,00 (s, 3 H); 2,30 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 1,82-1,67 (m, 2 H); 1,68-1,54 (m, 2 H); 1,36-1,17 (m, 22 H).

25 El mesilato anterior (1,23 kg, 3,34 mol) se disolvió en acetona (8 l) y se añadió bromuro de litio (585 g, 6,73 mol) y la mezcla de reacción se calentó en un evaporador rotatorio Heidolph de 20 l a 50 °C durante 12 horas. Después de enfriar el solvente se evaporó, se añadió acetato de etilo (10 l) y la mezcla se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % (3 x 15 l) y salmuera (8 l). El solvente se evaporó hasta la sequedad para producir éster metílico de ácido 16-bromo-hexadecanoico como un aceite de color amarillo pálido que comenzó a cristalizarse.

30 Rendimiento: 1219 g (105 %); contiene acetona y producto de aldolización de acetona.

R_F (SiO₂, hexanos/acetato de etilo 9:1): 0,90.

35 Espectro de ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ_H): 3,65 (s, 3 H); 3,42 (t, J=6,9 Hz, 2 H); 2,32 (t, J=7,5 Hz, 2 H); 1,92-1,77 (m, 2 H) 1,69-1,53 (m, 2 H); 1,50-1,35 (m, 2 H); 1,25 (bs, 10 H).

40 Las soluciones de sulfito de sodio (327 g, 2,60 mol) en agua (1,26 l) y éster metílico de ácido 16-bromo-hexadecanoico (728 g, 2,00 mol, 96 % de pureza) en 1-propanol (945 ml) y metanol (420 ml) se calentaron a reflujo en un reactor de 6 l equipado con agitador mecánico durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 27 °C y se diluyó con tetrahidrofurano (2 l). La mezcla de reacción se filtró y el material sólido se lavó con tetrahidrofurano (3 x 700 ml). El filtrado se enfrió a 0 °C y se precipitó otra porción de material. Este precipitado se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (2 x 200 ml). Los sólidos se combinaron y se mezclaron con agua (8,4 l) en una olla de 20 l. Se añadió solución de hidróxido de sodio (120 g, 3,00 mol). La mezcla se calentó hasta hervir durante aproximadamente 5 horas. Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico (430 ml, 8,00 mol) en agua (500 ml) a la mezcla de reacción (se forma dióxido de azufre). La mezcla de reacción se calentó hasta hervir durante 10 minutos y después se dejó enfriar hasta 15 °C (baño de enfriamiento). La mezcla se filtró en embudo de Büchner a través de papel de filtro Seitz (filtro de varias capas) mediante la aplicación de vacío. Este procedimiento fue muy lento y tomó dos días. El material sólido se lavó varias veces con agua destilada hasta que el pH del filtrado estuvo entre 2 y 3. Este procedimiento tardó aproximadamente tres días. El material blanco turbio se secó en un horno a 80 °C para dar el producto deseado.

45 Rendimiento: 510 g (76 %).

50 Espectro de ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ_H): 2,45-2,33 (m, 2 H); 2,18 (t, J=7,3 Hz, 2 H); 1,60-1,40 (m, 4 H); 1,24 (s, 22 H).

55 MS-ESI (neg, muestra en H₂O/MeCN + NaHCO₃; m/z): 335,5 (M-H)⁻, 357,5 (M-2H+Na)⁻, 167,3 (M-2H)²⁻

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de PYY

60 Los compuestos de PYY de la invención se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales de preparación como se describió anteriormente.

hPYY(3-36) (solo para ilustración)

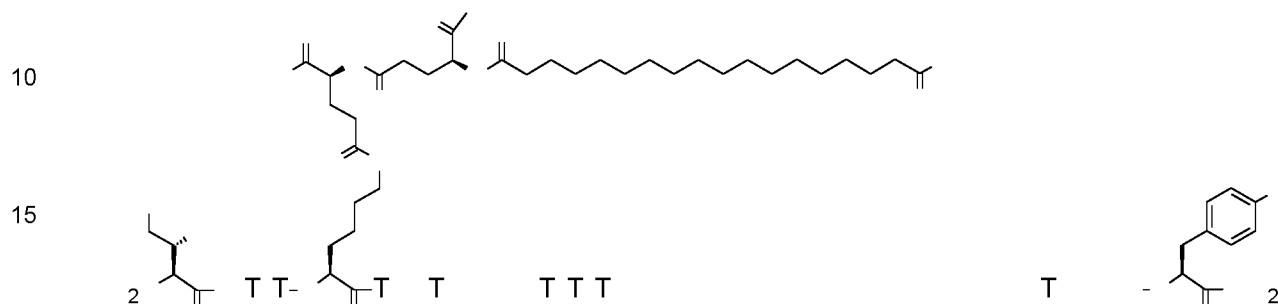
65 IKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNLVTRQRY-NH₂

MW calculado: 4049,6 g/mol

MALDI MS, encontrado: 4048,2 g/mol

Compuesto 1

5 N[épsilon-7]-[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]butanoil]-
[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)

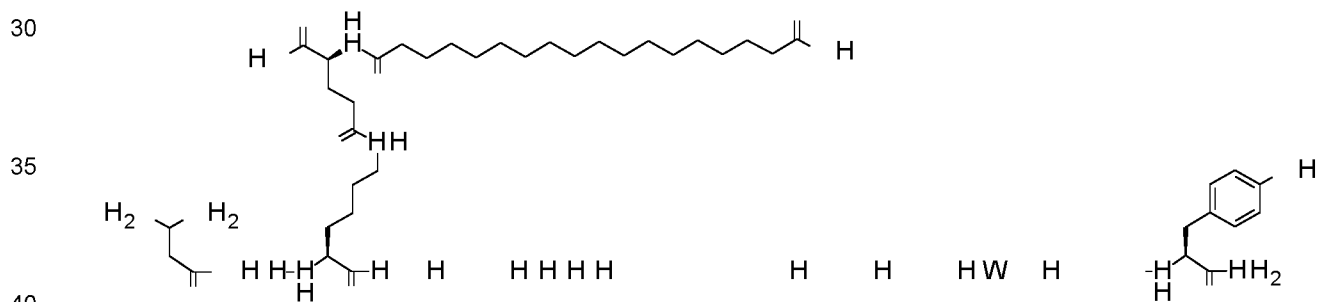


20 MW (promedio) calculado: 4840,37 g/mol
457 LCMS01: Encontrado [M+5H]⁵⁺ 969,06

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) se da en la SEQ ID NO:3.

25 Compuesto 2

N[alpha-4]-(3-metilbutanoil)-N[épsilon-7]-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPPY(4-36)

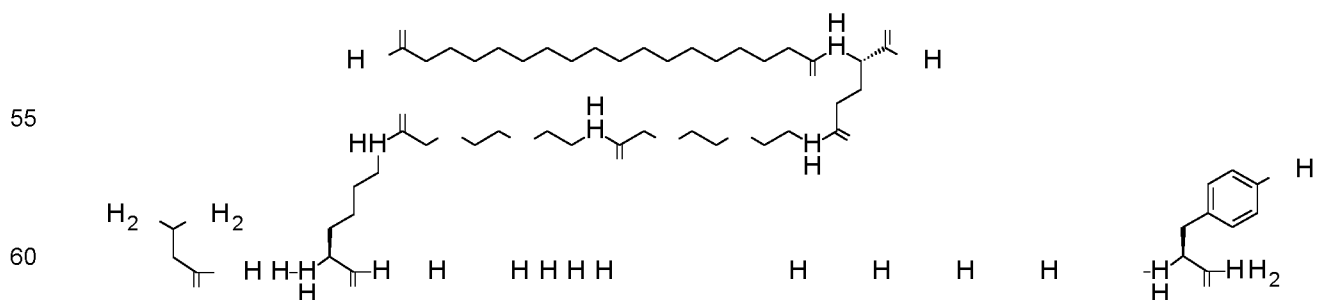


MW (promedio) calculado: 4682,21 g/mol
457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1171,36; [M+5H]⁵⁺: 937,28

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 3

N[alpha-4]-(3-metilbutanoil)-N[épsilon-7]-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

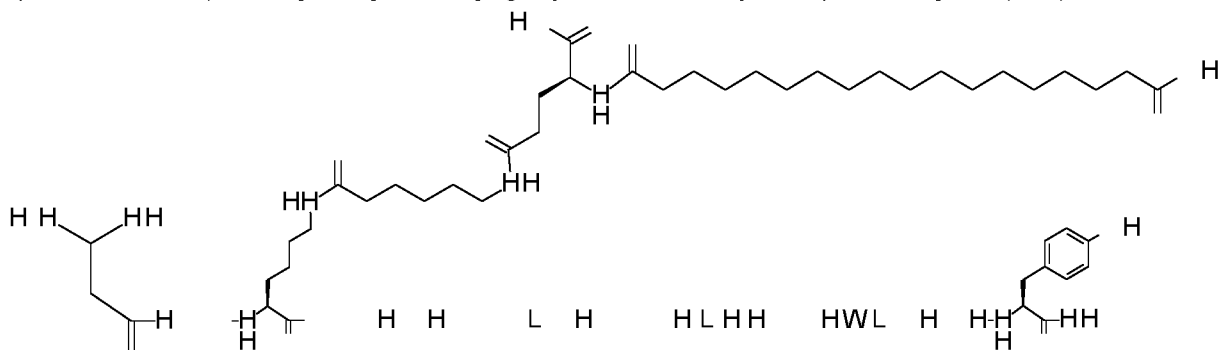


MW (promedio) calculado: 4972,52 g/mol
457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1244,14;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 4

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



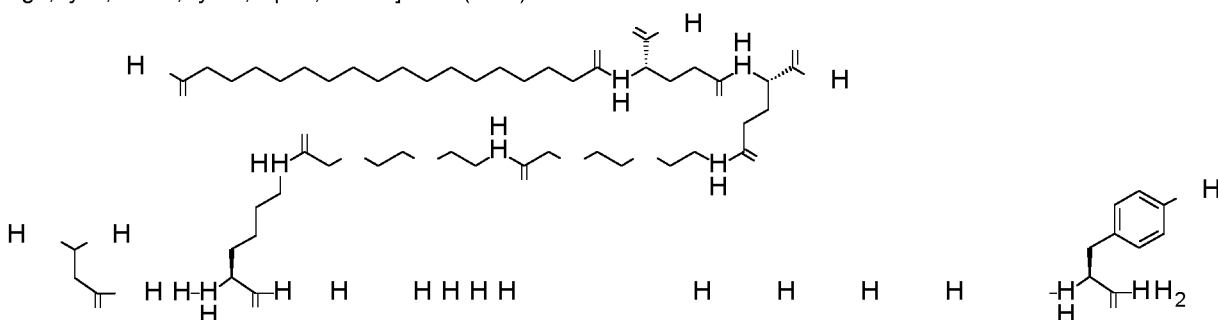
MW (promedio) calculado: 4835,43 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1209,62; [M+5H]⁵⁺: 967,91

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 5

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]-acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30, Leu31]hPYY(4-36)



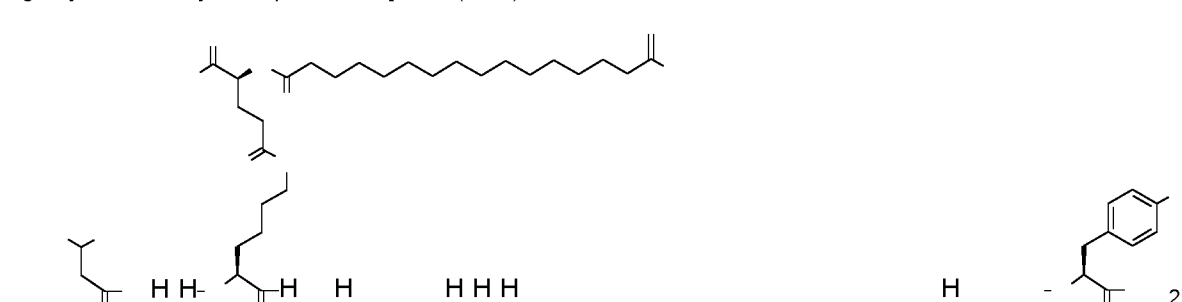
MW (promedio) calculado: 5101,63 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1276,46;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 6

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



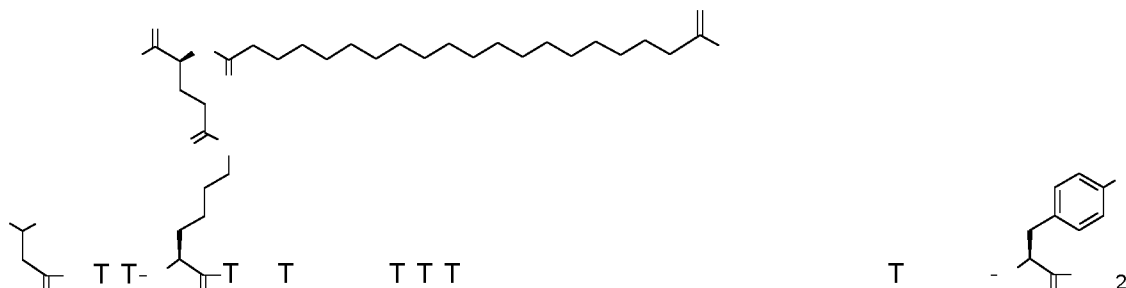
MW (promedio) calculado: 4654,18 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1164,33; Encontrado [M+5H]⁵⁺: 931,67

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 7

N[alpha-4]-(3-metilbutanoil)-N[épsilon-7]-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



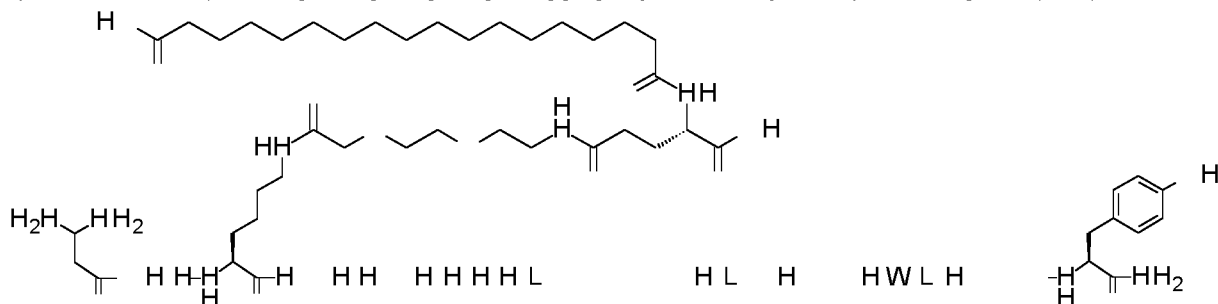
MW (promedio) calculado: 4710,26 g/mol

457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1178,36; Encontrado [M+5H]⁵⁺: 942,89

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 8

N[alpha-4)-(3-metilbutanoi)-N[épsilon-7)-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoi]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



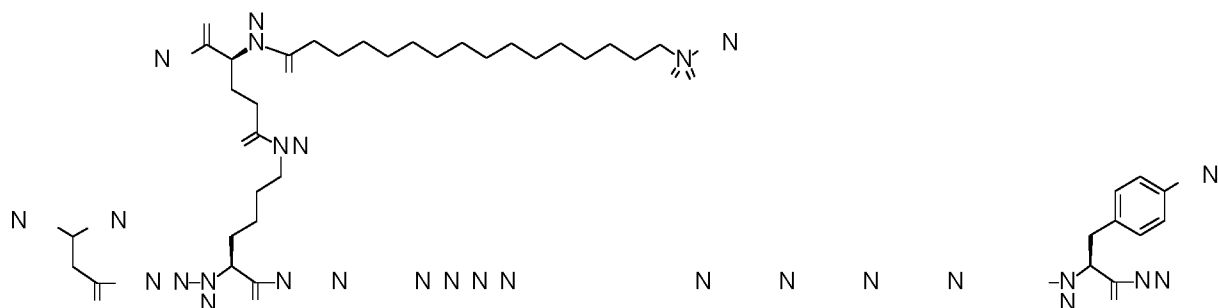
MW (promedio) calculado: 4827,37 g/mol

457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1207,62; Encontrado [M+5H]⁵⁺: 966,29

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 9

N[alpha-4]-(3-metilbutanoil)-N[épsilon-7]-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoil-amino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



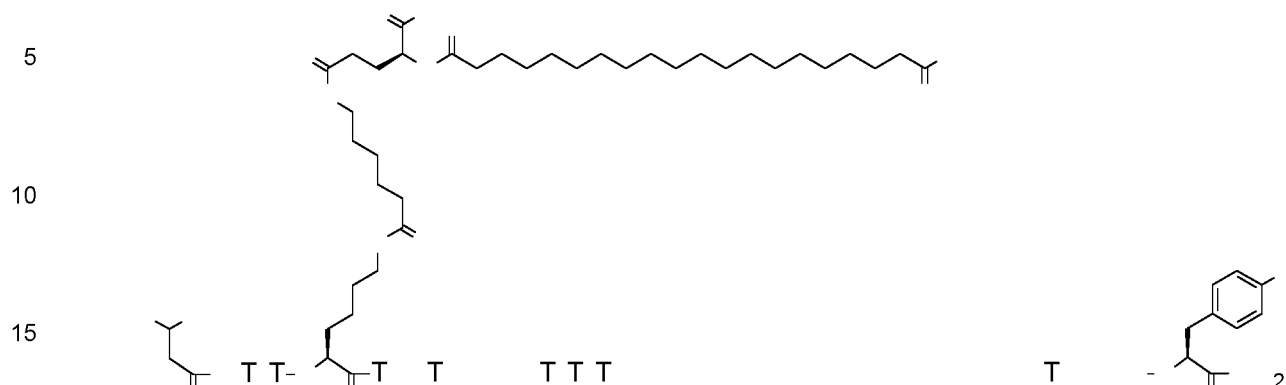
MW (promedio) calculado: 4827,37 g/mol

457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1177,09

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 10

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30, Leu31]hPYY(4-36)

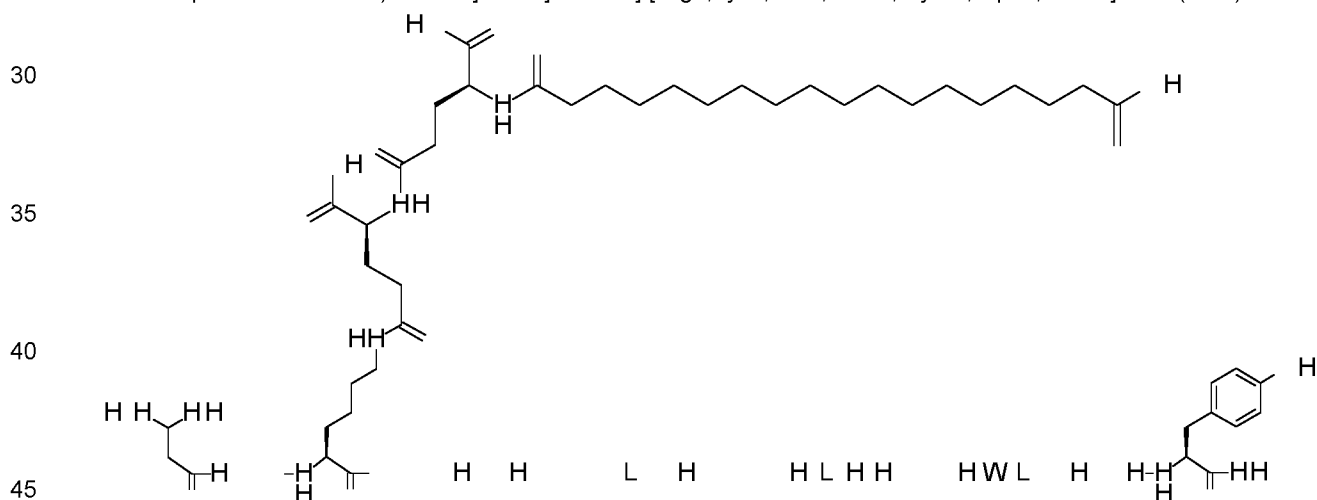


MW (promedio) calculado: 4823,42 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1206,63

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 11

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18, Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



MW (promedio) calculado: 4851,39 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1213,61

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 12

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[[[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18, Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



MW (promedio) calculado: 4879,44 g/mol
457 LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1220,62

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

25 Compuesto 13

N[alpha-4)-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7)-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



MW (promedio) calculado: 5002,55 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1251,75

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:6.

Compuesto 14

N{alpha-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

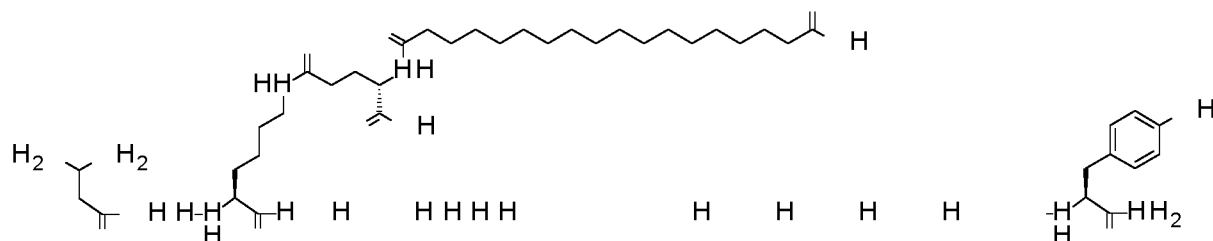


MW (promedio) calculado: 5016,58 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1255,19

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:7.

Compuesto 15

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

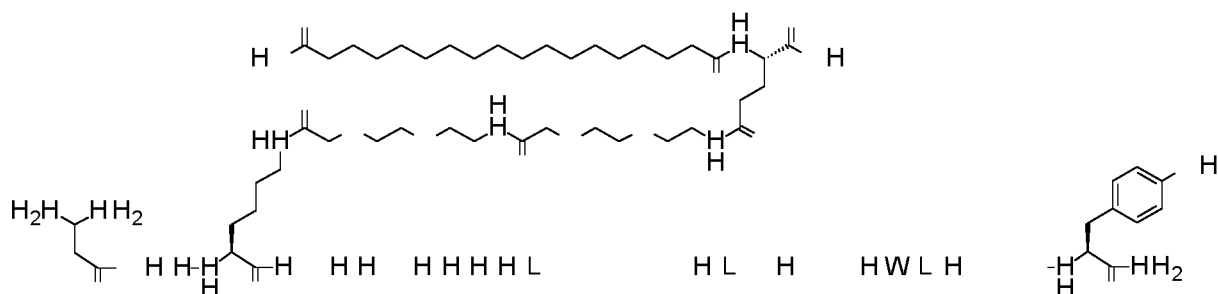


MW (promedio) calculado: 5016,58 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1174,85

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:8.

Compuesto 16

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

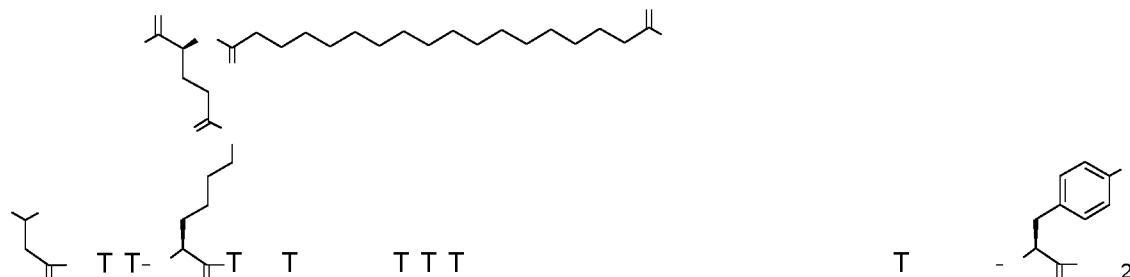


MW (promedio) calculado: 4986,55 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1247,70

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:8.

Compuesto 17

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

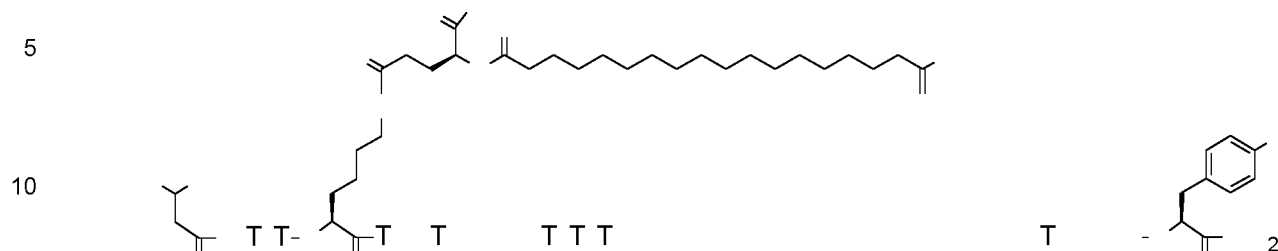


MW (promedio) calculado: 4640,13 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1161,08; encontrado [M+5H]⁵⁺: 928,87

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:9.

Compuesto 18

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



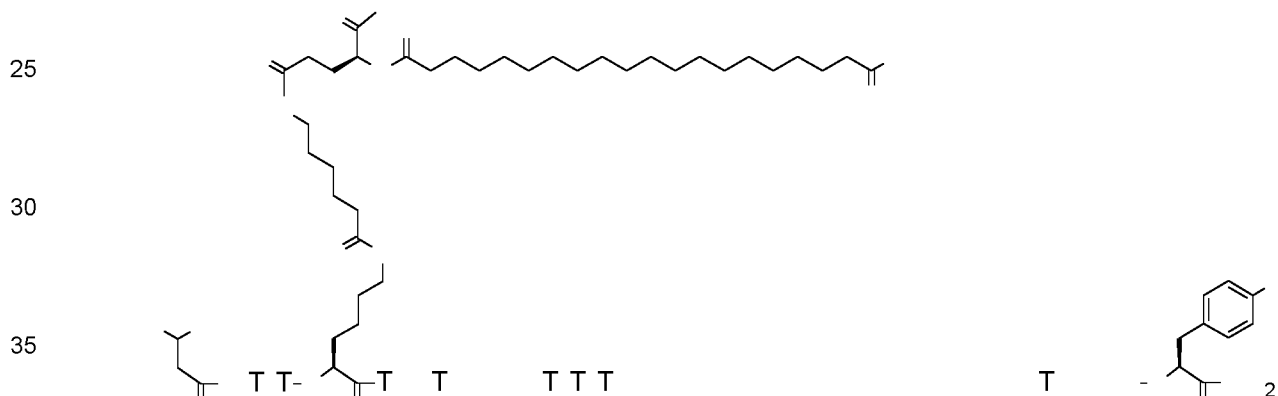
MW (promedio) calculado: 4682,21 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1171,36;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:10.

Compuesto 19

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



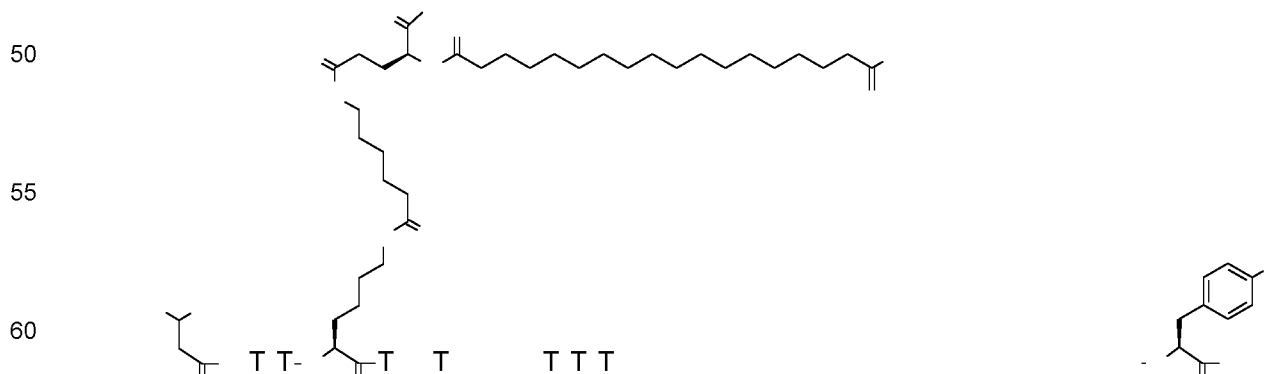
MW (promedio) calculado: 4823,42 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1206,86;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:10.

Compuesto 20

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



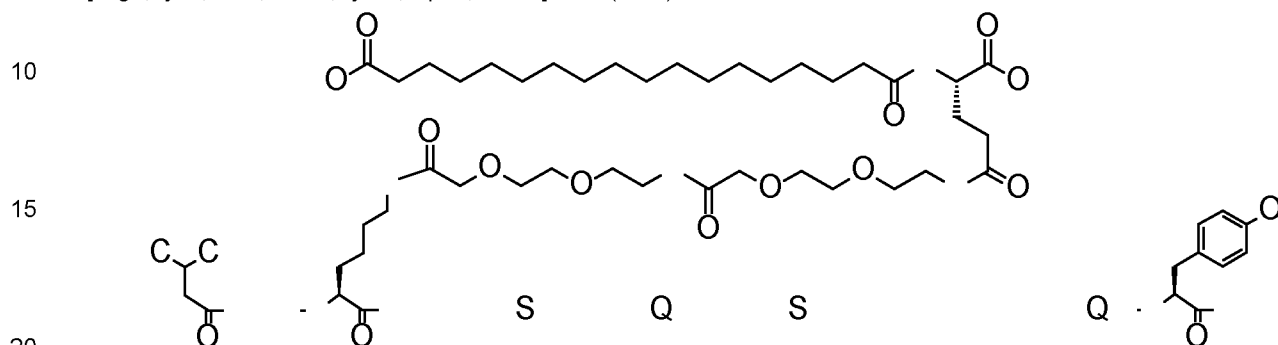
MW (promedio) calculado: 4795,37 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1199,88;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:10.

Compuesto 21

5 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

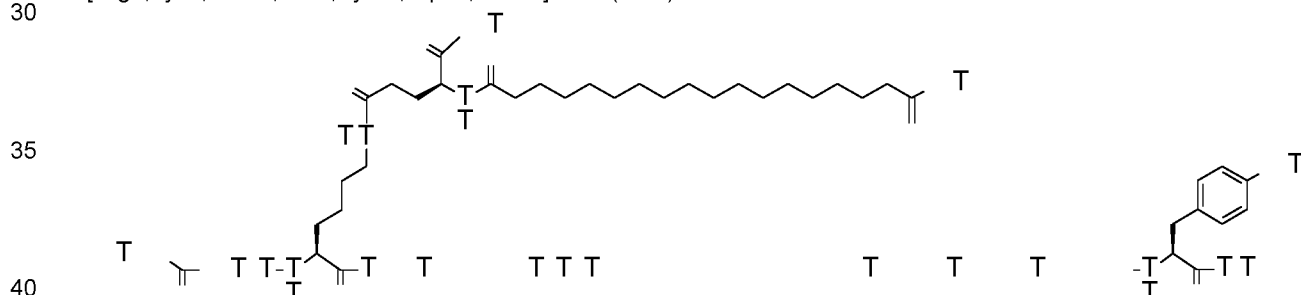


MW (promedio) calculado: 5012,58 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1254,12

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 22

30 N{Alfa-4}-acetil,N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

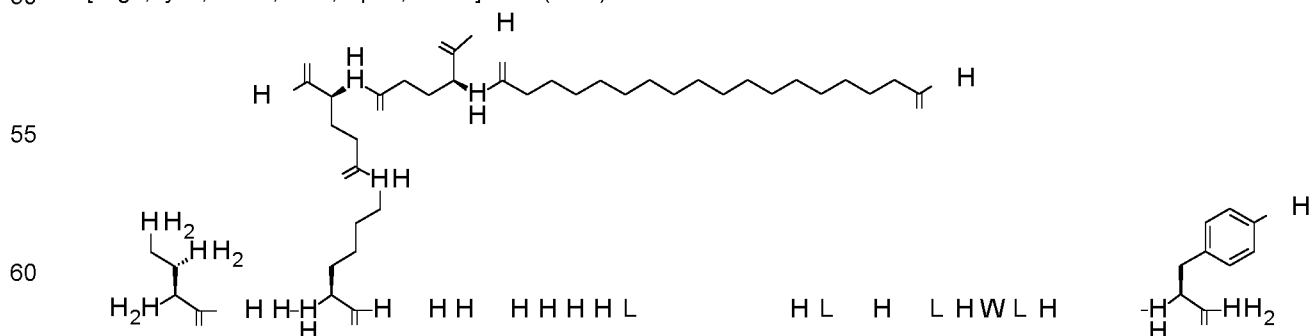


MW (promedio) calculado: 4640,13 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1161,08;

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:11.

Compuesto 23

50 N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)

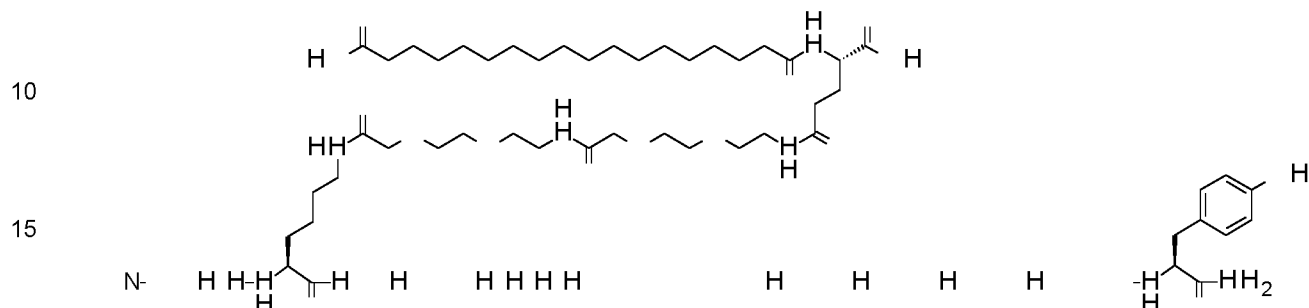


MW (promedio) calculado: 4832,43 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1208,90; Encontrado [M+5H]⁵⁺: 967,50

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) se da en la SEQ ID NO:12.

Compuesto 24

5 N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36)

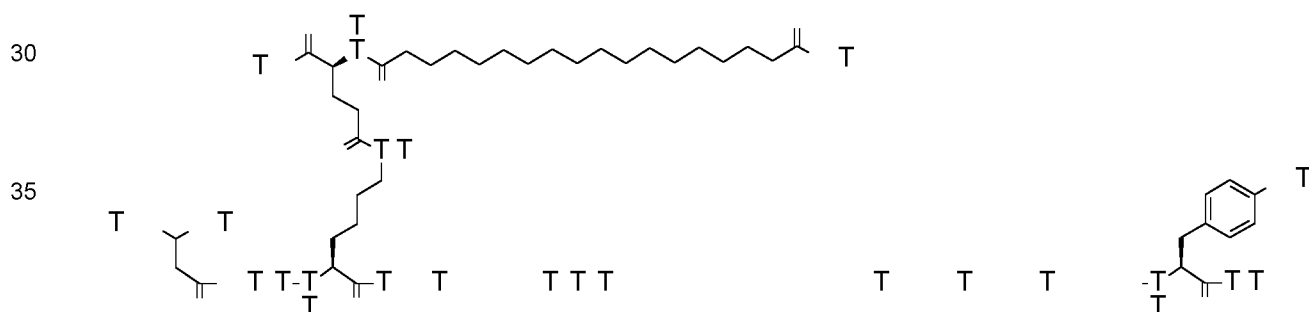


MW (promedio) calculado: 4993,63 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1249,41

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) se da en la SEQ ID NO:12.

Compuesto 25

25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

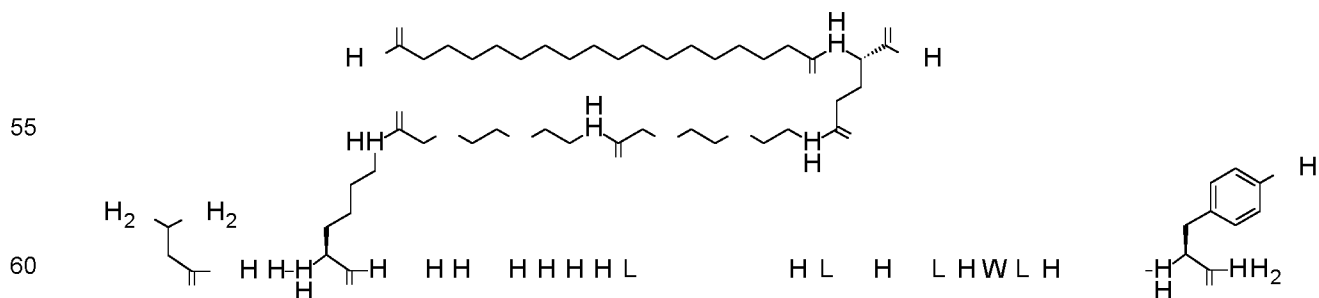


MW (promedio) calculado: 4674,28 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1169,34; encontrado [M+5H]⁵⁺: 935,66

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:13.

Compuesto 26

50 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

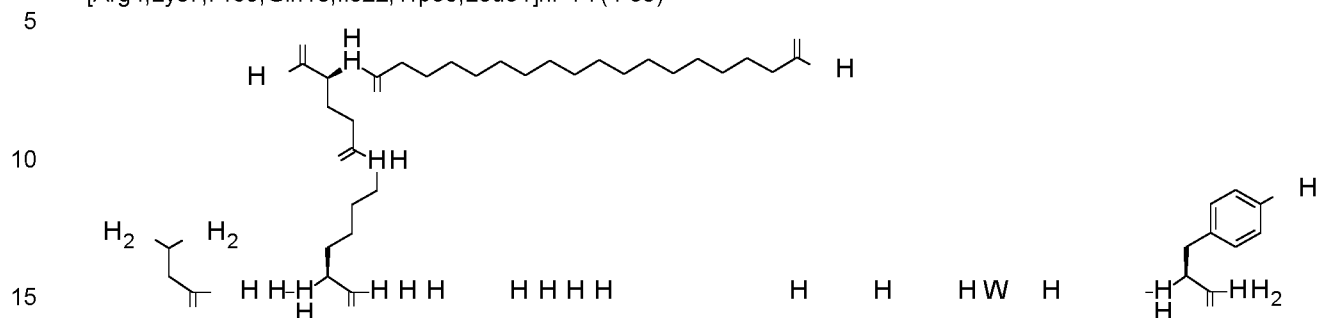


MW (promedio) calculado: 4964,59 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1241,90

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:13.

Compuesto 27

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

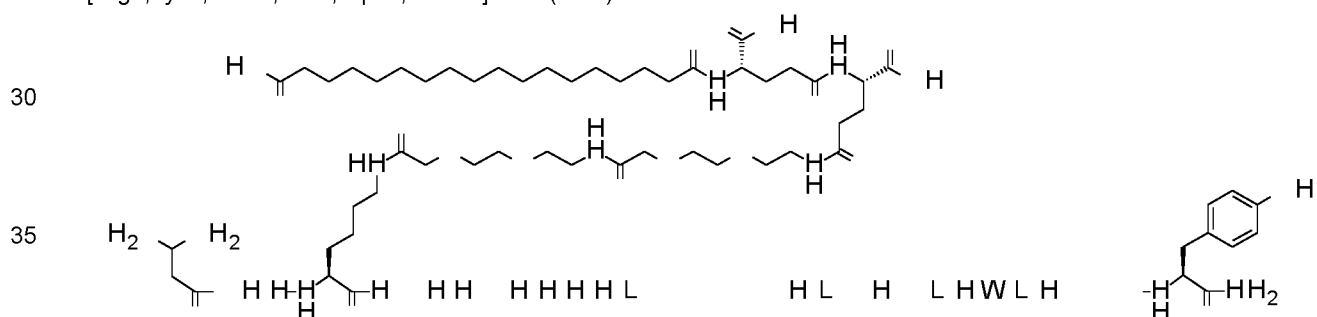


MW (promedio) calculado: 4714,34 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1179,63

20 La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:14.

Compuesto 28

25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

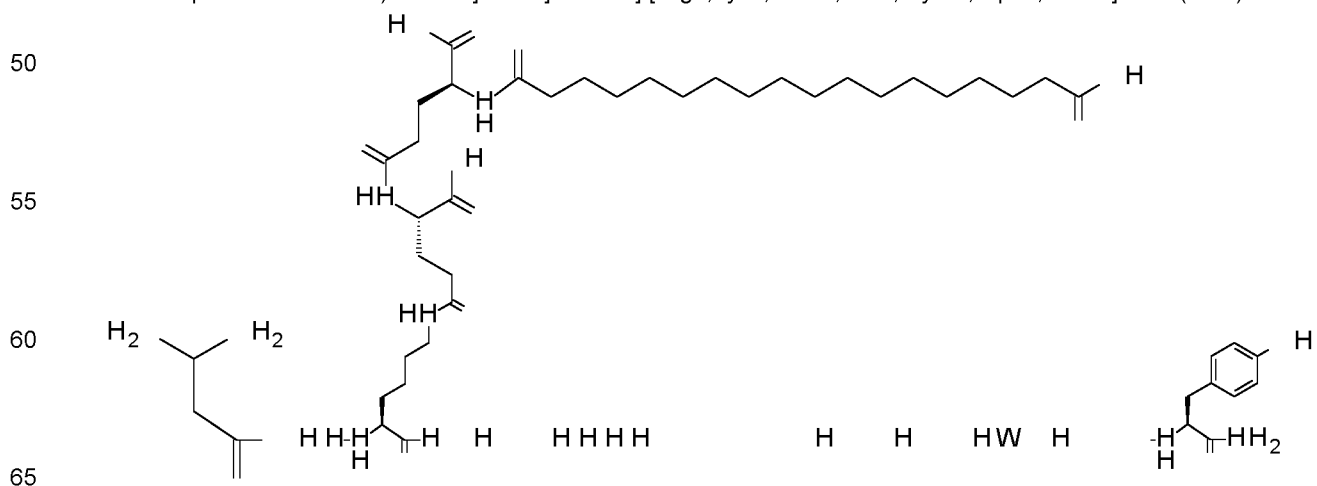


MW (promedio) calculado: 5093,70 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1274,50

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:13.

Compuesto 29

45 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

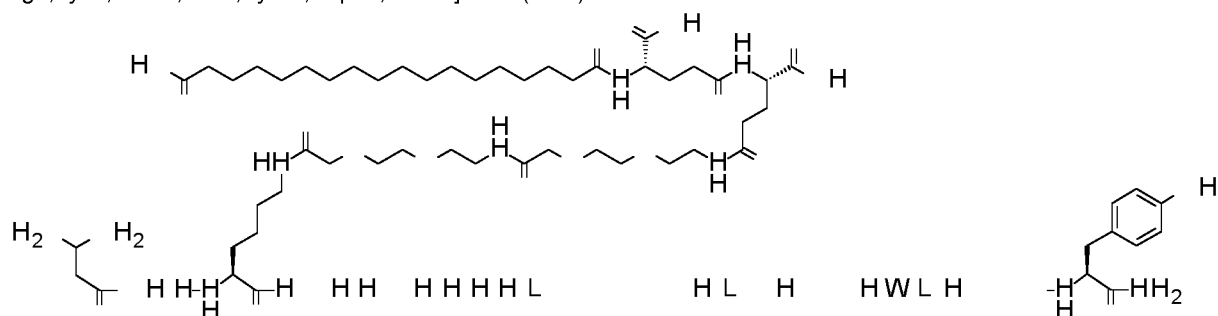


MW (promedio) calculado: 4853,40 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1214,45

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

Compuesto 30

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

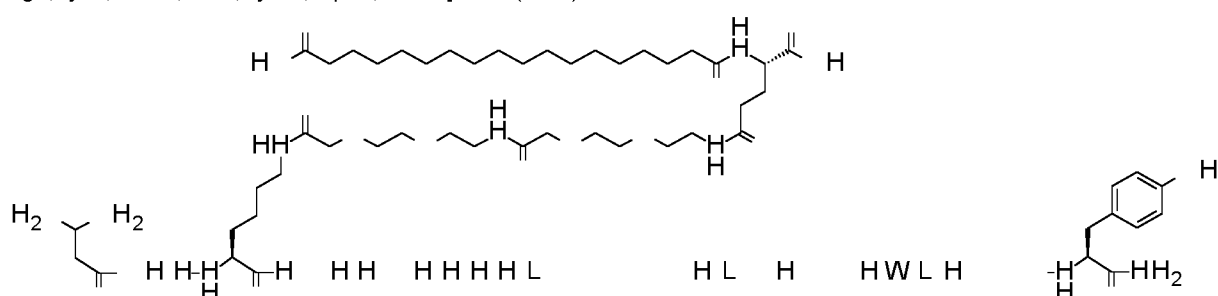


MW (promedio) calculado: 5143,71 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1286,98

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

Compuesto 31

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

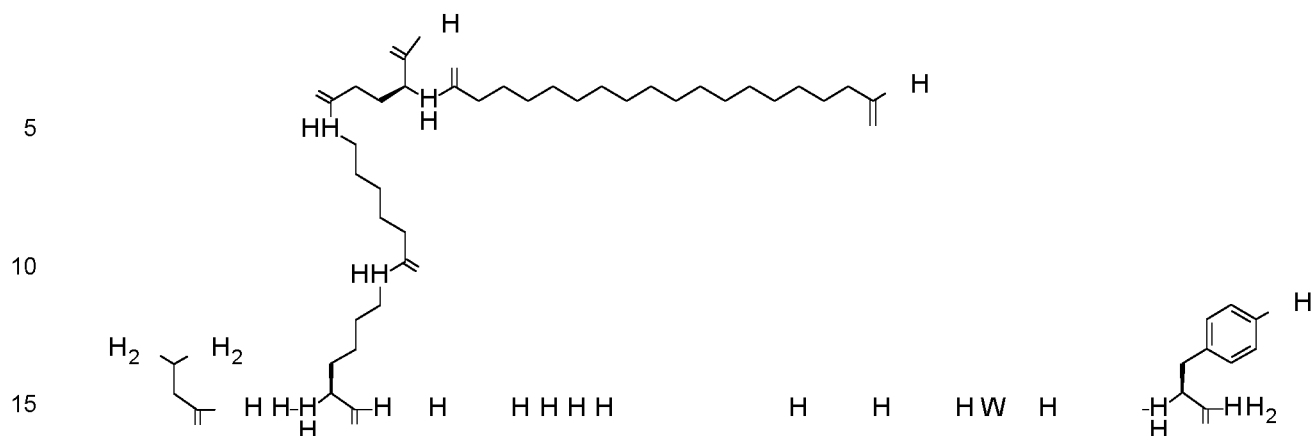


MW (promedio) calculado: 5014,60 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1254,42

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

Compuesto 32

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

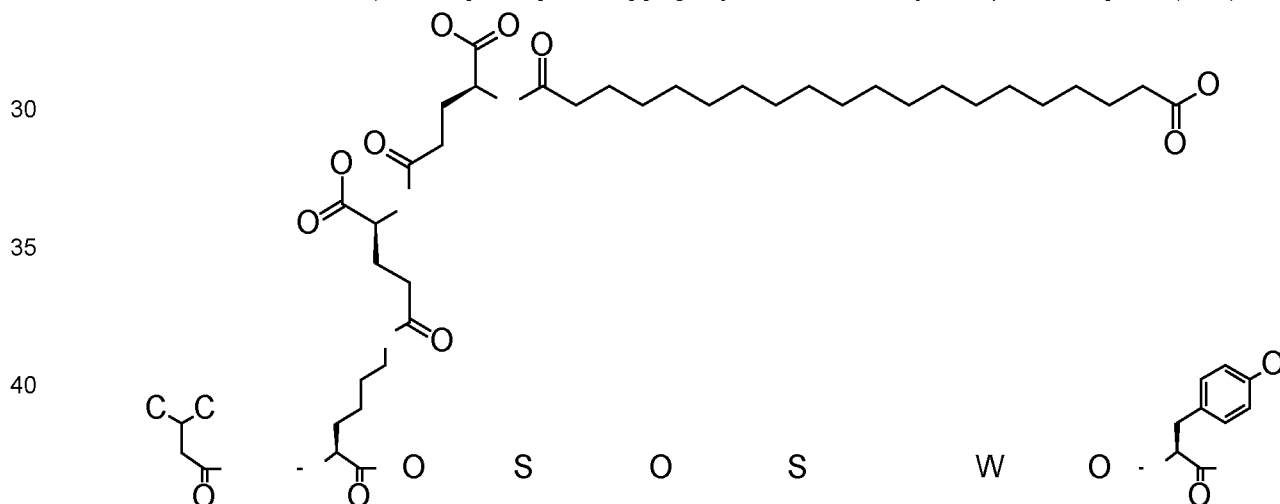


MW (promedio) calculado: 4837,45 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1210,11

20 La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

Compuesto 33

25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18, Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

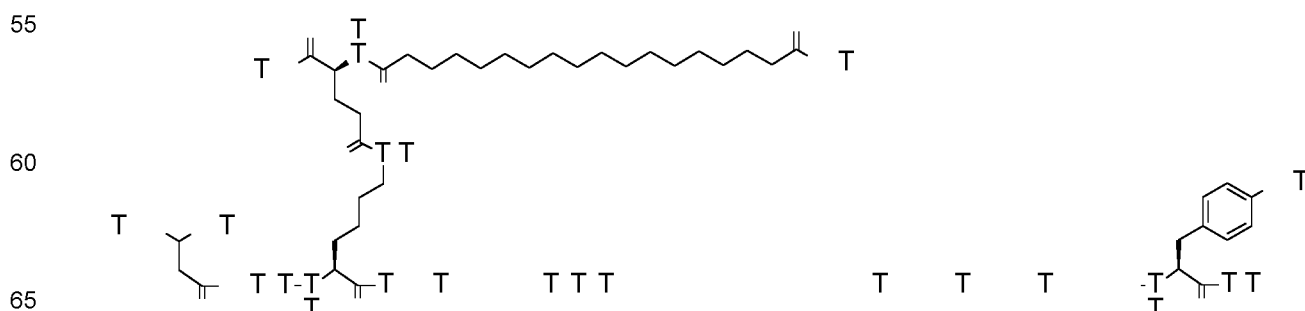


MW (promedio) calculado: 4881,46 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1221,13

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

50 Compuesto 34

55 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30, Leu31]hPYY(4-36)

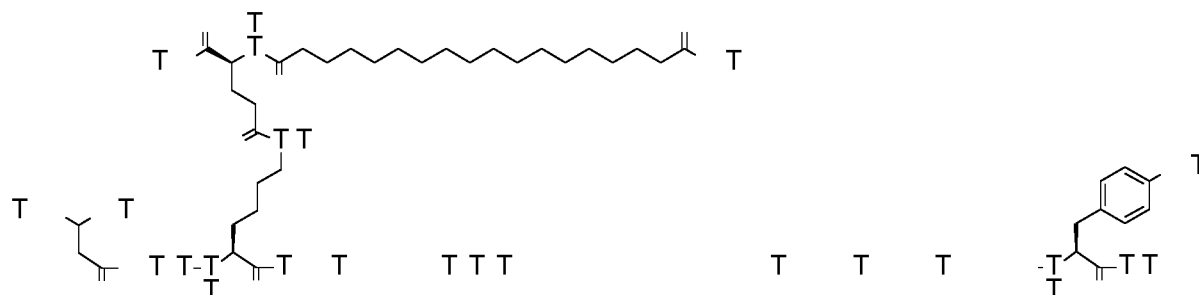


MW (promedio) calculado: 4682,21 g/mol
457_LCMS01: Encontrado $[M+5H]^{5+}$: 937,4

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:16.

Compuesto 35

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

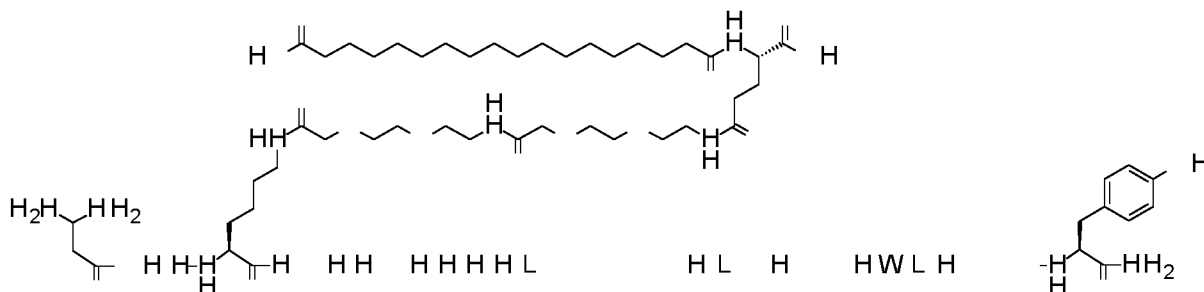


MW (promedio) calculado: 4739,26 g/mol
457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1185,70

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:17.

Compuesto 36

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

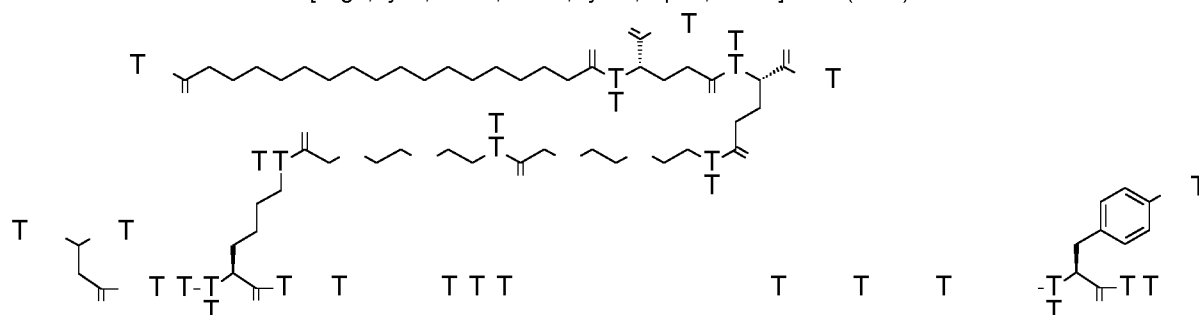


MW (promedio) calculado: 5029,57 g/mol
457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1258,45

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:17.

Compuesto 37

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

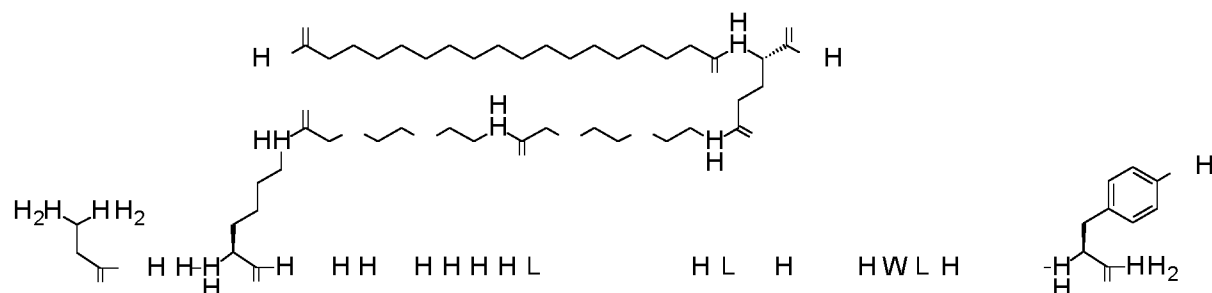


MW (promedio) calculado: 5158,68 g/mol
 457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1290,62

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:17.

Compuesto 38

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

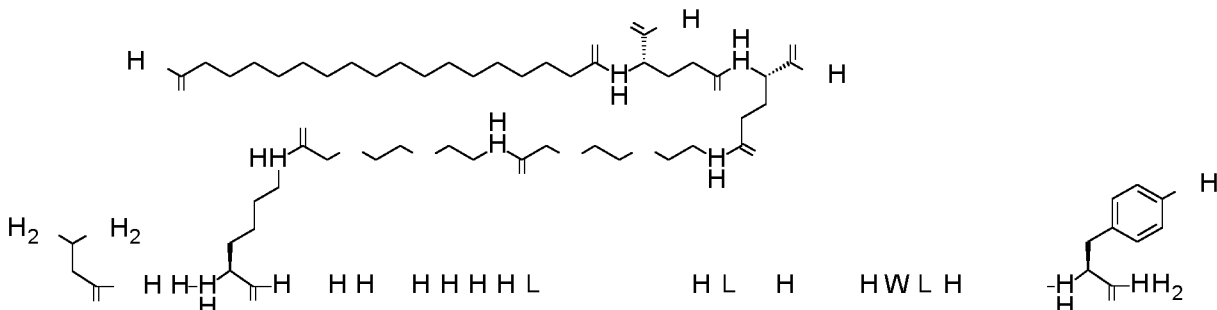


MW (promedio) calculado: 5000,58 g/mol
 457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1251,20

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:18.

Compuesto 39

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-carboxi-4-[[4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

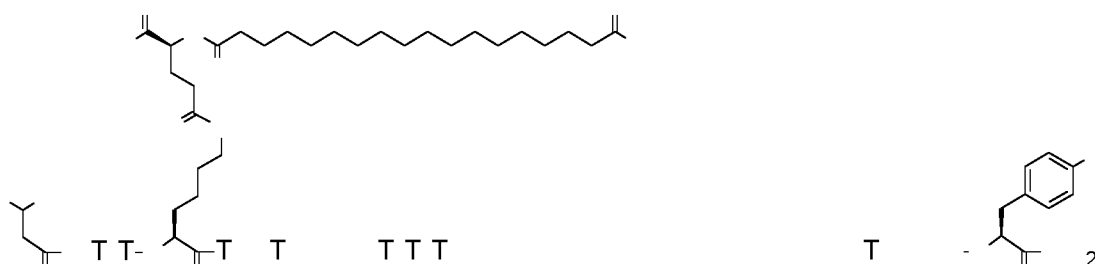


MW (promedio) calculado: 5129,69 g/mol
 457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1283,37

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:18.

Compuesto 40

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



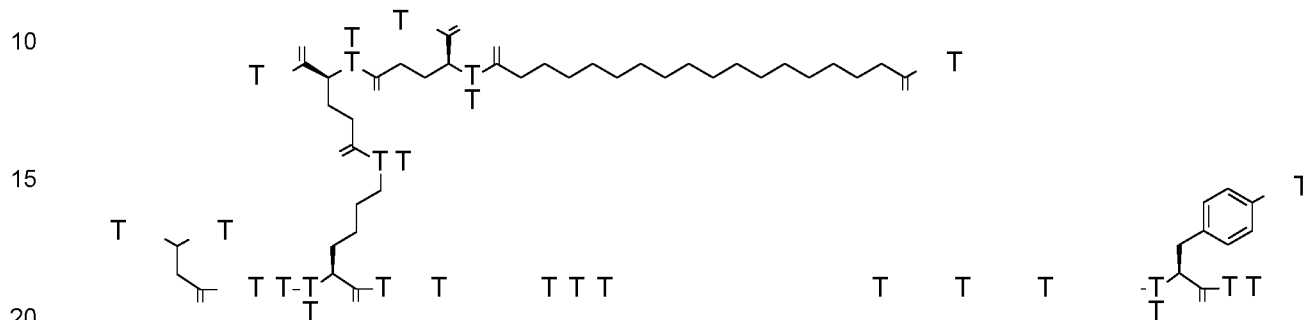
MW (promedio) calculado: 4710,26 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1178,49

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:18.

5 Compuesto 41

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-(N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22, Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



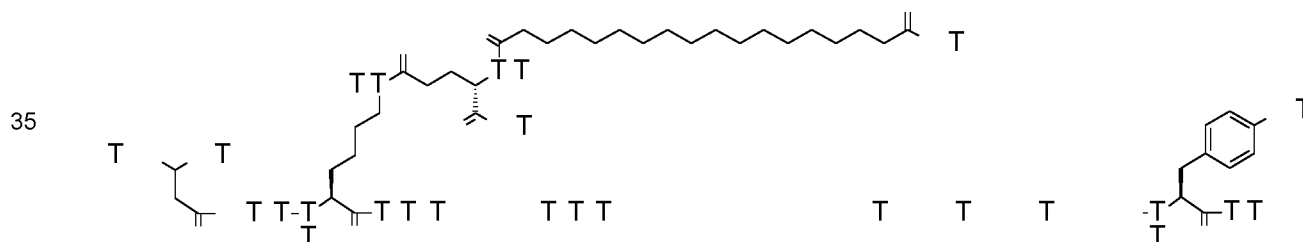
MW (promedio) calculado: 4839,38 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1210,80

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31] hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:18.

25 Compuesto 42

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



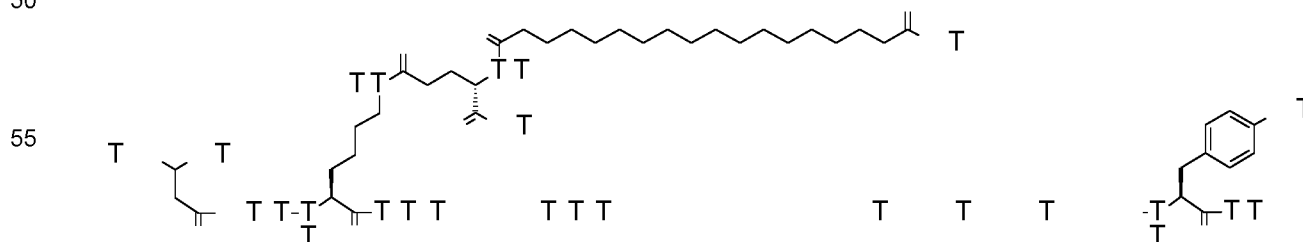
MW (promedio) calculado: 4726,26 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1182,59

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:7.

45 Compuesto 43

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)



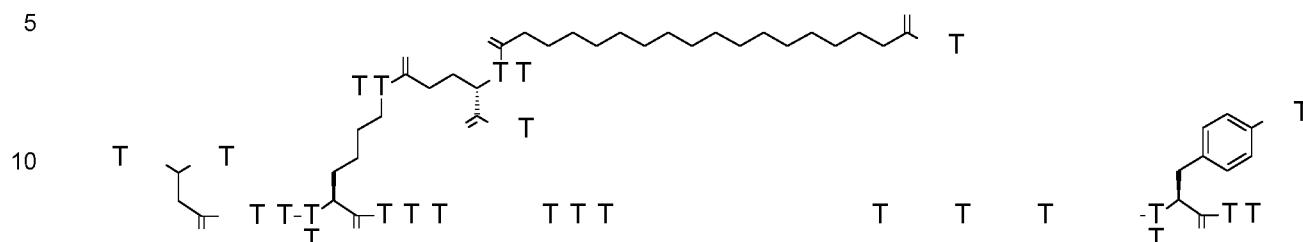
MW (promedio) calculado: 4783,31 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1196,87

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:19.

65 Compuesto 44

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-
[Arg4,Lys7, Thr9,Gln18, Val22, Tyr28, Trp30, Leu31]hPYY(4-36)

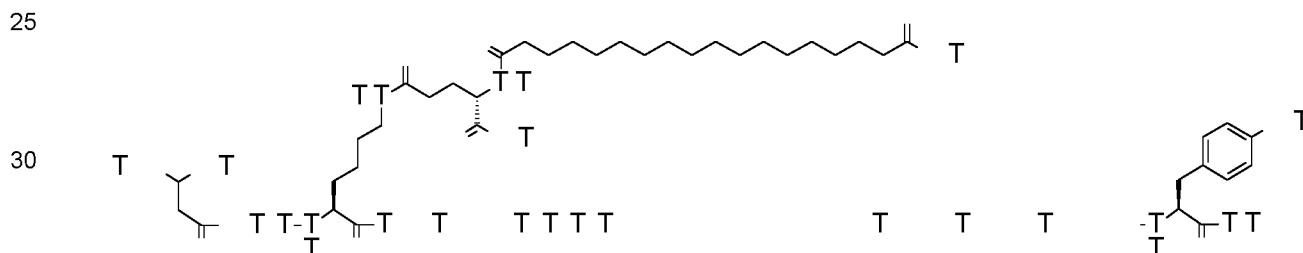


MW (promedio) calculado: 4754,32 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1189,59

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:20.

20 Compuesto 45

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-
[Arg4,Lys7, Thr13,Gln18, Gln22, Tyr28, Trp30, Leu31]hPYY(4-36)

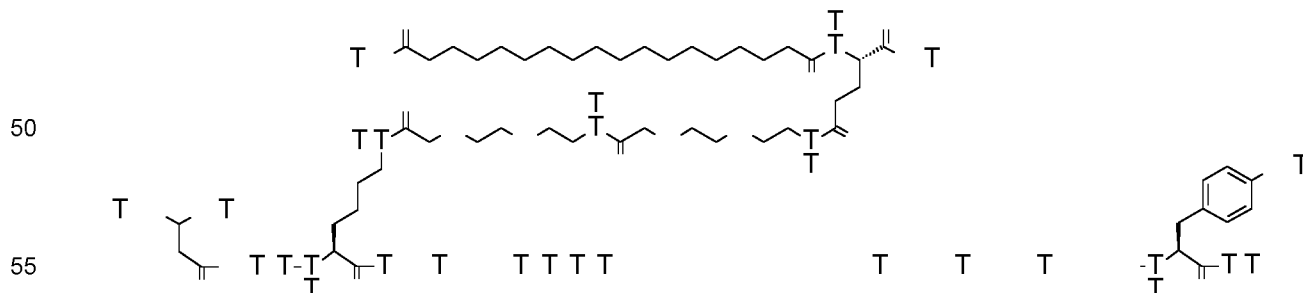


MW (promedio) calculado: 4753,29 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1189,35

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:21.

40 Compuesto 46

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]-etoxi]etoxi]acetil]-
[Arg4,Lys7, Thr13,Gln18, Val22, Tyr28, Trp30, Leu31]hPYY(4-36)

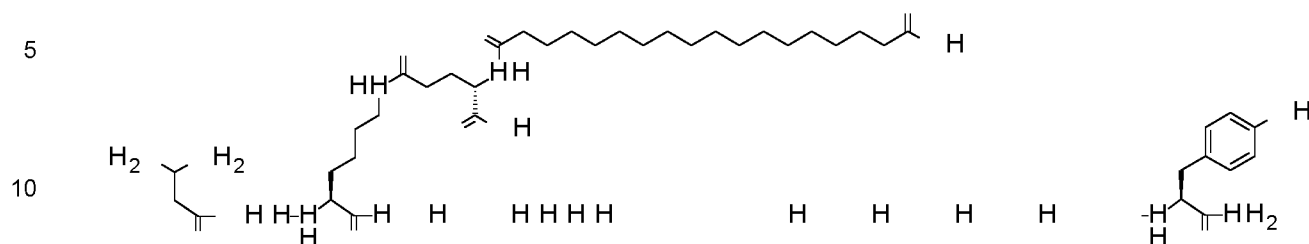


MW (promedio) calculado: 5014,60 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1254,56

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:22.

Compuesto 47

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

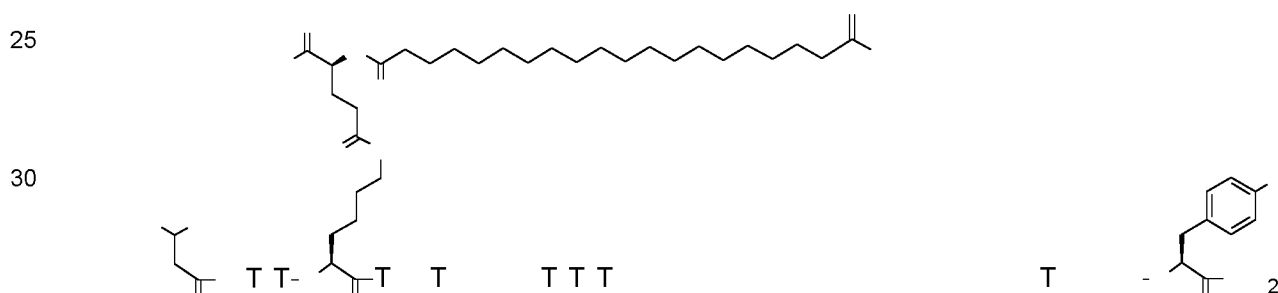


MW (promedio) calculado: 4724,29 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1182,1

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:22.

Compuesto 48

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

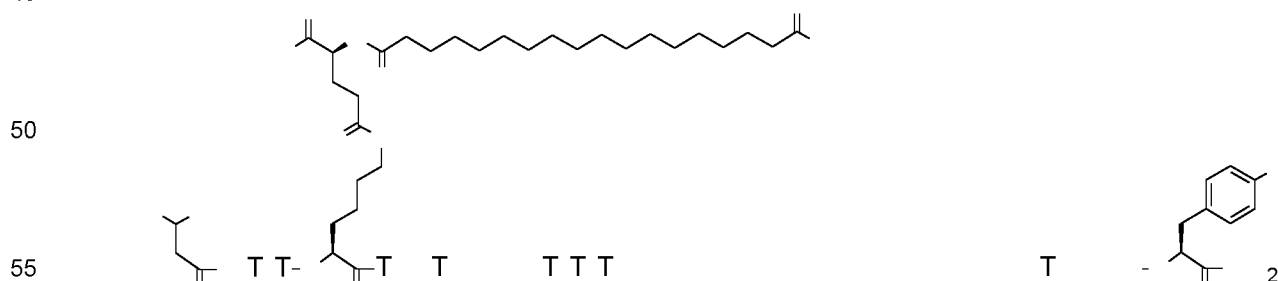


MW (promedio) calculado: 4710,26 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1178,36; [M+5H]⁵⁺: 942,89

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 49

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36)

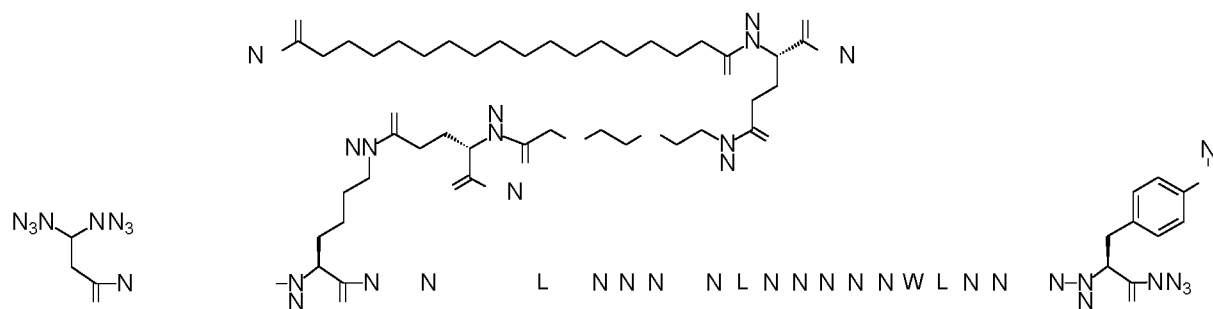


MW (promedio) calculado: 4724,29 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1182,10

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:15.

Compuesto 50

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)

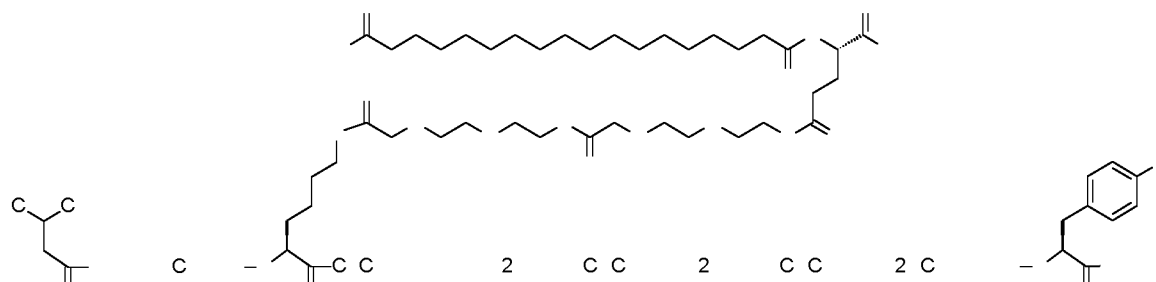


MW (promedio) calculado: 4956,48 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1240,39

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:23.

Compuesto 51

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)

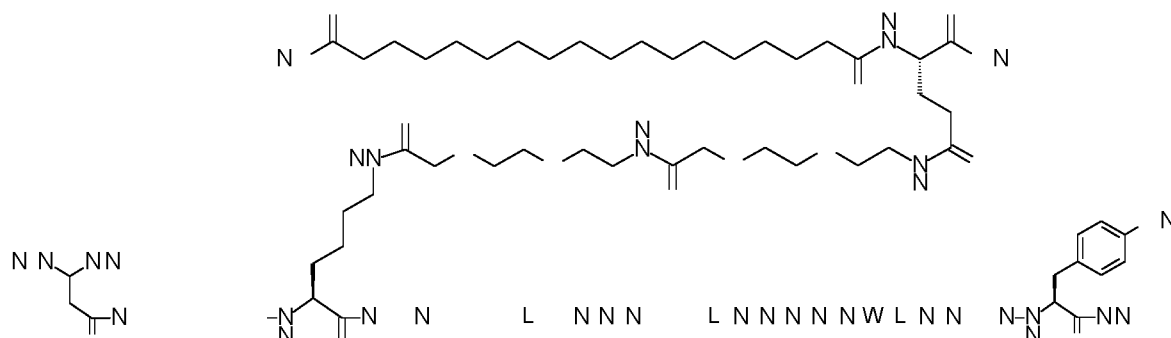


MW (promedio) calculado: 4973,51 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1244,34 [M+5H]⁵⁺: 995,3

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:23.

Compuesto 52

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)

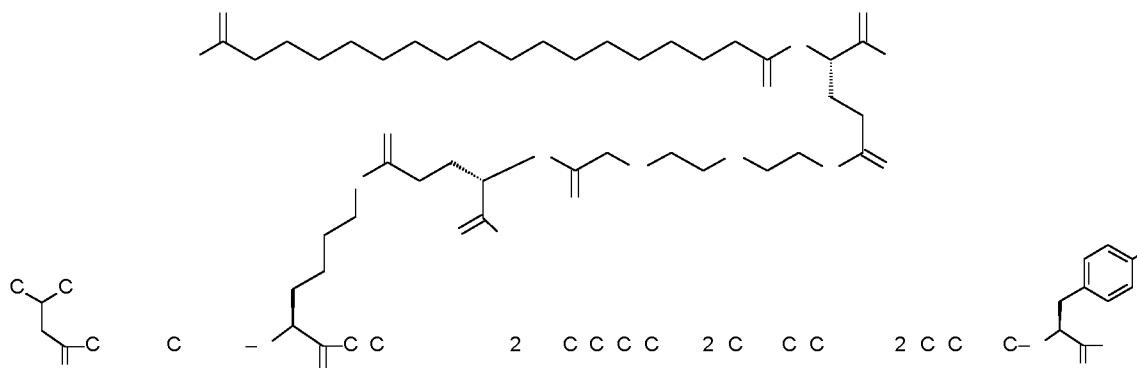


MW (promedio) calculado: 4956,52 g/mol
457_LCMS01: Encontrado [M+3H]³⁺: 1653,21 [M+4H]⁴⁺: 1240,16

La secuencia de aminoácidos de Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en SEQ ID NO:24.

Compuesto 53

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



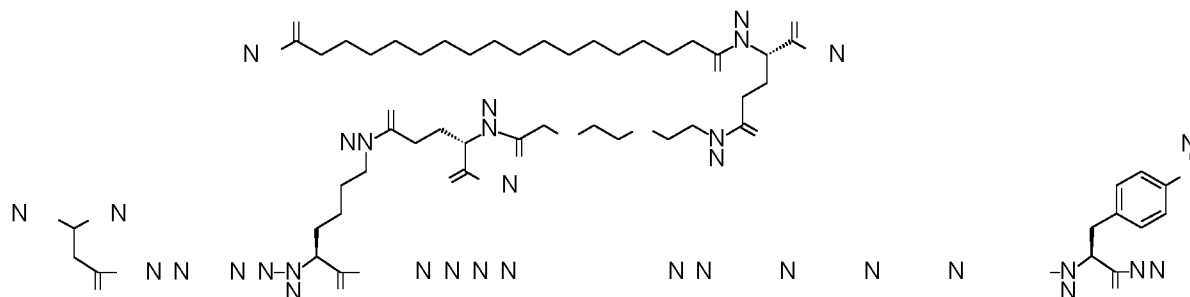
MW (promedio) calculado: 4940,48 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+3H]³⁺: 1647,85; [M+4H]⁴⁺: 1236,14; [M+5H]⁵⁺: 989,11

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:24.

Compuesto 54

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



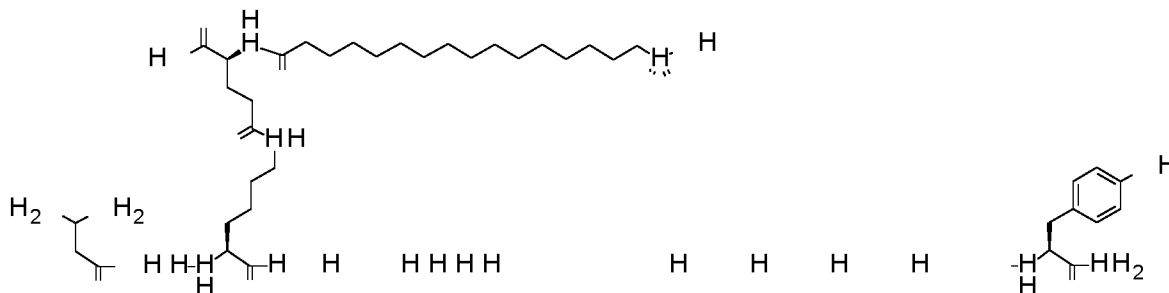
MW (promedio) calculado: 4996,54 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1249,9; [M+5H]⁵⁺: 1000,1

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:25.

Compuesto 55

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



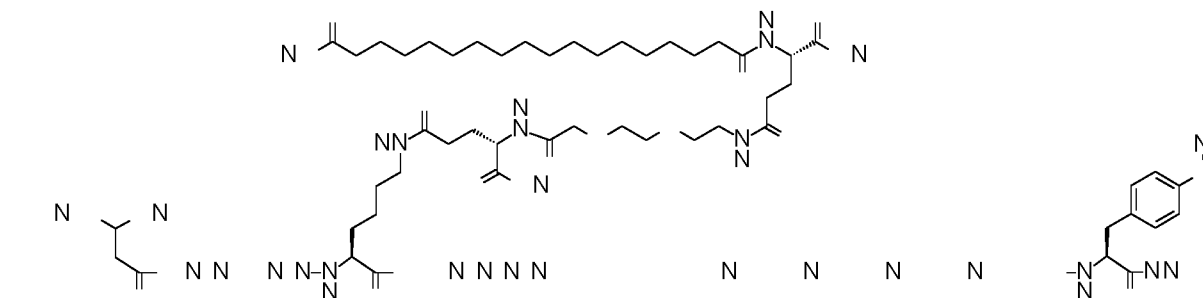
MW (promedio) calculado: 4704,24 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1177,09

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 56

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



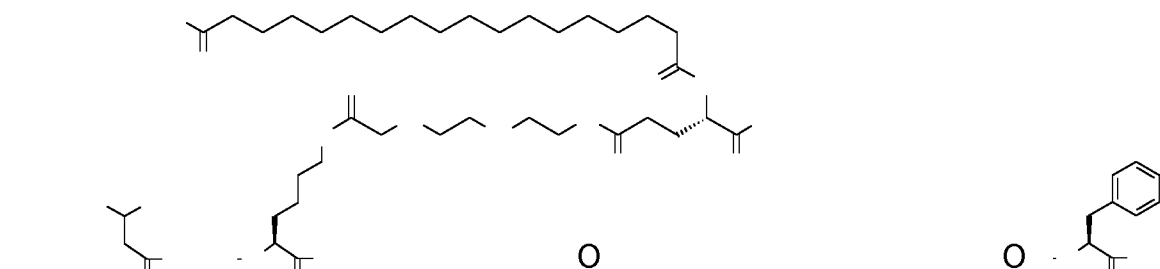
MW (promedio) calculado: 4938,51 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1235,38; [M+5H]⁵⁺: 988,72

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:26.

Compuesto 57

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



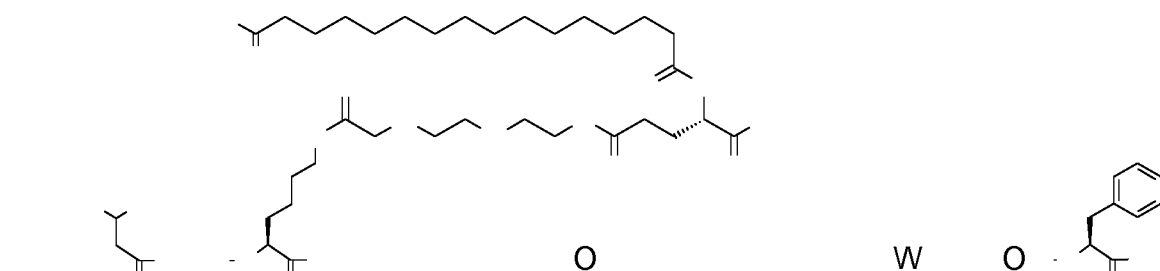
MW (promedio) calculado: 4855,42 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+3H]³⁺: 1619,50; [M+4H]⁴⁺: 1214,88; [M+5H]⁵⁺: 972,10

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:18.

Compuesto 58

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



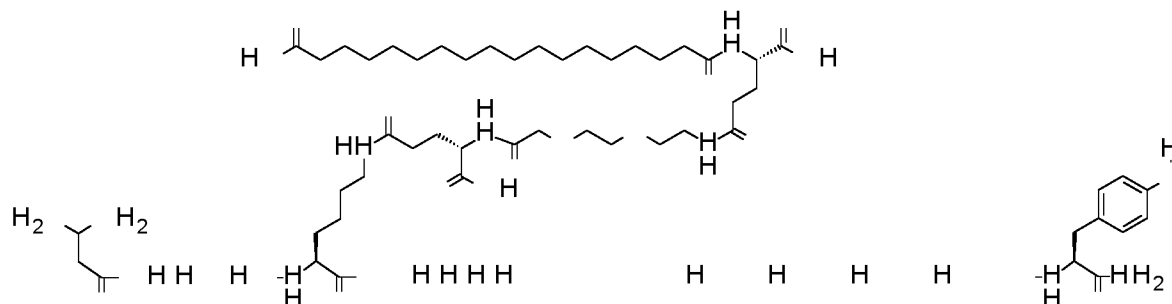
MW (promedio) calculado: 4799,31 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1200,70; [M+5H]⁵⁺: 960,76

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 59

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



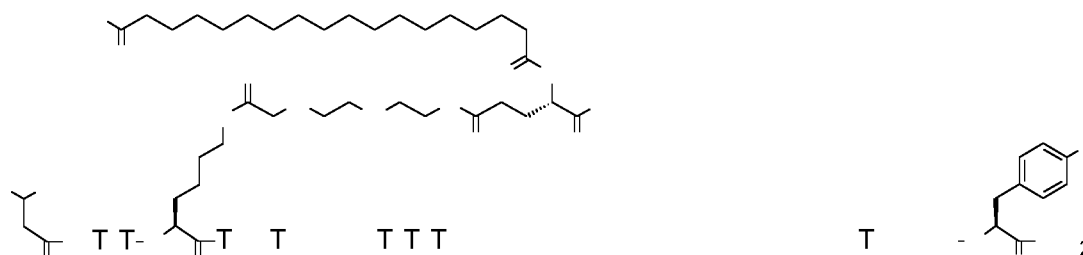
MW (promedio) calculado: 4898,45 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1225,39; [M+5H]⁵⁺: 980,70

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:27.

Compuesto 60

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



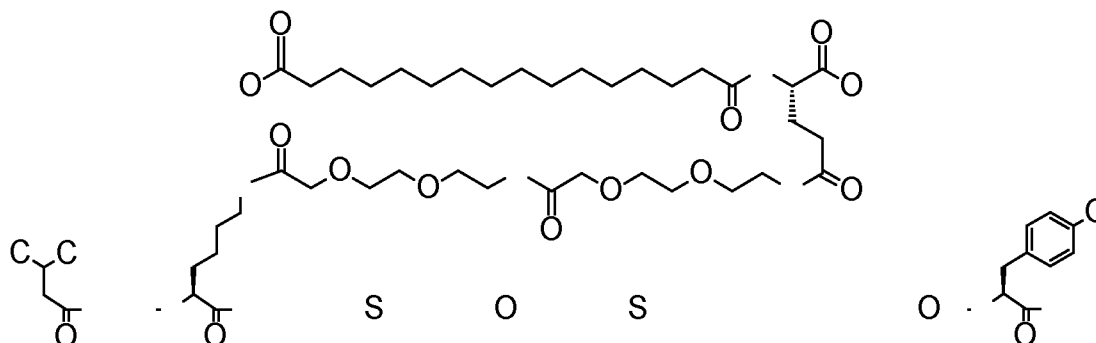
MW (promedio) calculado: 4785,29 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1197,13; [M+5H]⁵⁺: 957,89

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:9.

Compuesto 61

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)

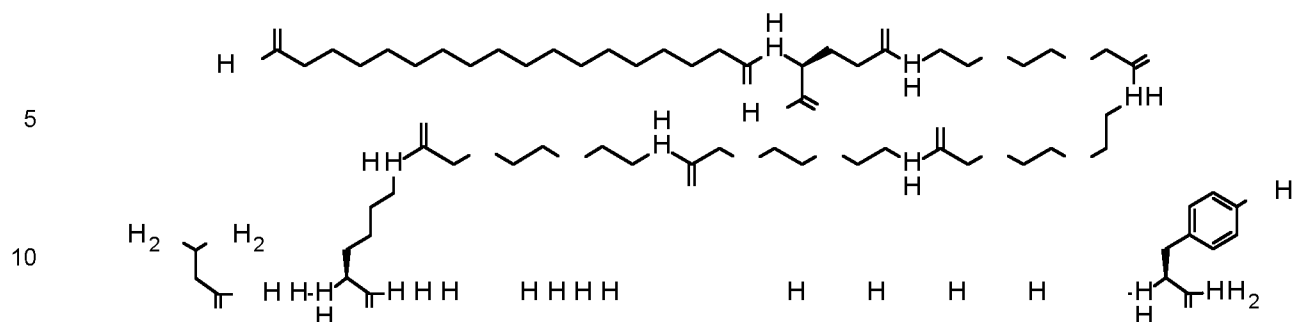


MW (promedio) calculado: 4984,53 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1246,8; [M+5H]⁵⁺: 997,5

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 62



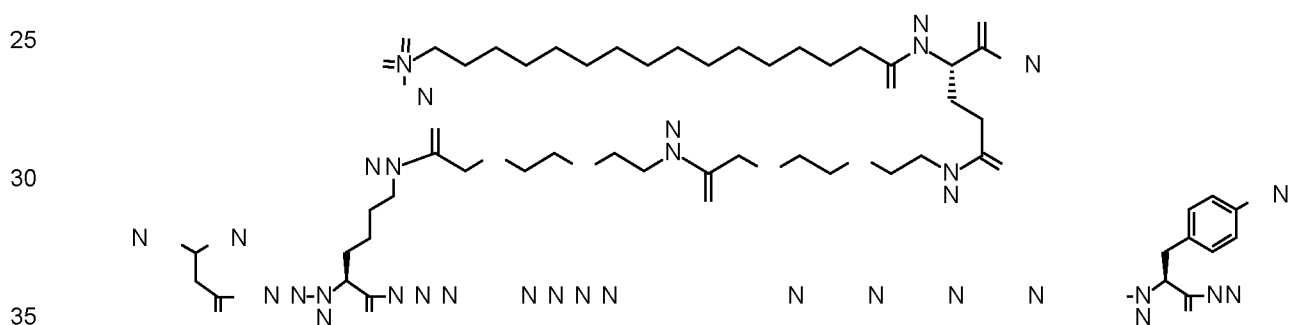
MW (promedio) calculado: 5302,90 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1326,31; $[M+5H]^{5+}$: 1061,05

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 66

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



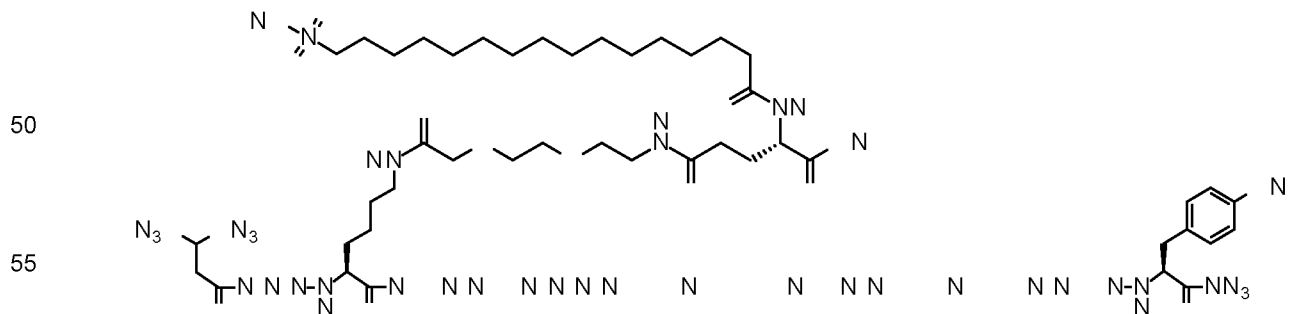
MW (promedio) calculado: 5034,61 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1259,57; $[M+5H]^{5+}$: 1007,91

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 67

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



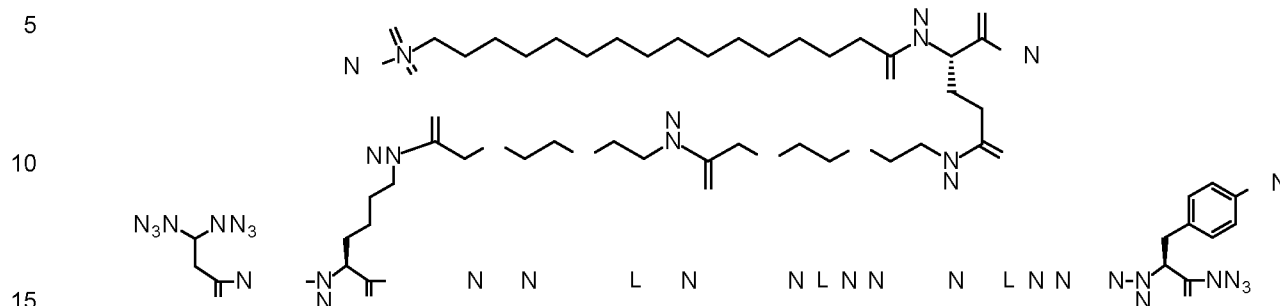
MW (promedio) calculado: 4849,39 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1213,10; $[M+5H]^{5+}$: 970,89

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 68

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36)



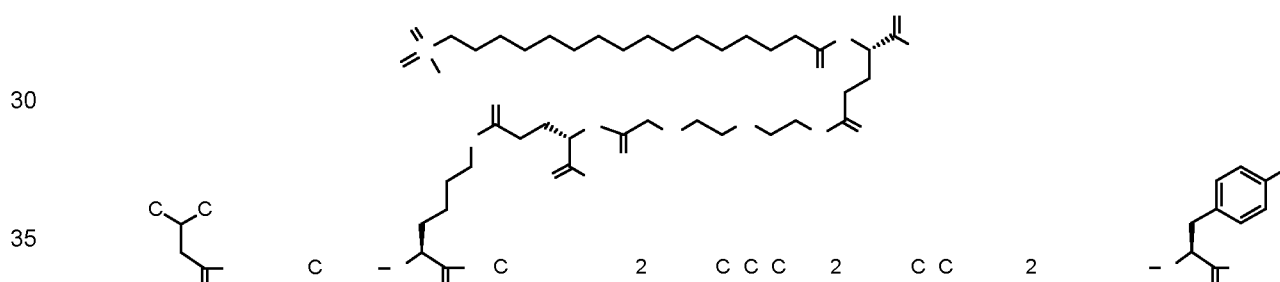
MW (promedio) calculado: 4994,55 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1249,40; $[M+5H]^{5+}$: 999,30

20 La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) se da en la SEQ ID NO:4.

Compuesto 69

25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]-etoxi]acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



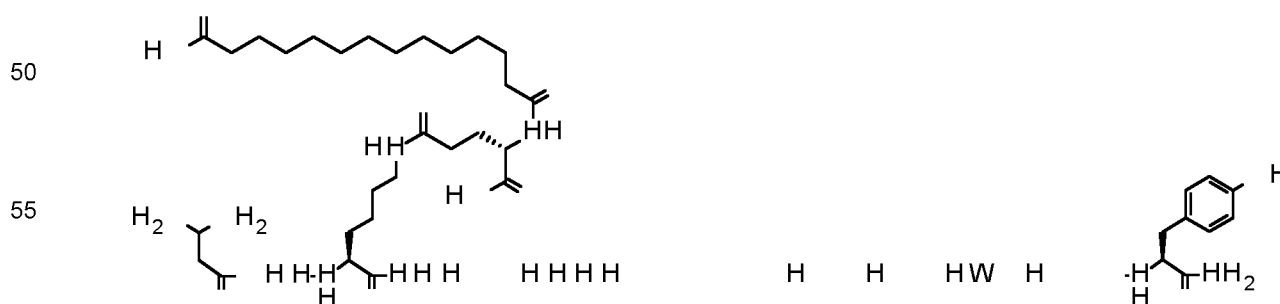
MW (promedio) calculado: 4960,54 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1240,87; $[M+5H]^{5+}$: 992,67

40 La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:26.

Compuesto 70

45 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



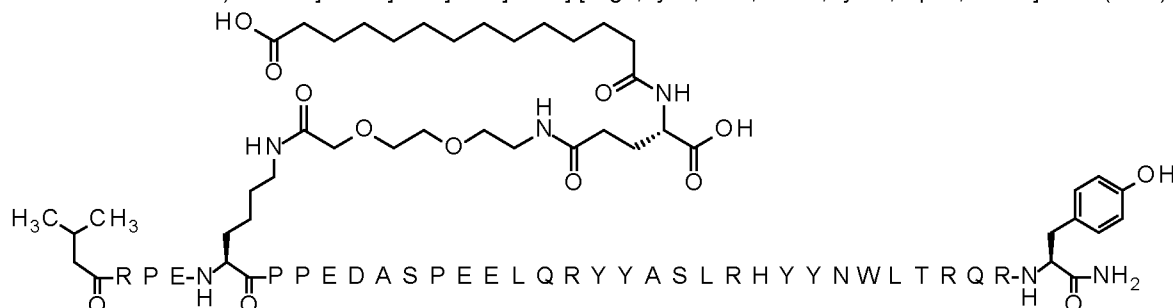
60 MW (promedio) calculado: 4666,17 g/mol

457_LCMS01: Encontrado $[M+4H]^{4+}$: 1167,32; $[M+5H]^{5+}$: 933,84

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

65 Compuesto 71

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



MW (promedio) calculado: 4811,32 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1203,60; [M+5H]⁵⁺: 963,09

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:5.

Compuesto 72 (solo para ilustración)

N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-[Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36)



MW (promedio) calculado: 427,61 g/mol

457_LCMS01: Encontrado [M+4H]⁴⁺: 1057,27; [M+5H]⁵⁺: 846,03

La secuencia de aminoácidos de [Arg4,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY-(4-36) se da en la SEQ ID NO:29.

Métodos farmacológicos

La utilidad de derivados del péptido PYY o análogos de estos de la presente invención como agentes farmacéuticamente activos en la reducción del aumento de peso y el tratamiento de la obesidad en mamíferos (tales como seres humanos), y para el tratamiento de la diabetes puede demostrarse mediante la actividad de los agonistas en ensayos convencionales y en el *in vitro* e *in vivo* ensayos descritos a continuación.

Tales ensayos también proporcionan un medio por el cual las actividades de los compuestos de PYY de esta invención pueden compararse con las actividades de compuestos conocidos.

Ejemplo 2: Potencia del receptor de compuestos de PYY

El propósito de este ejemplo es probar la actividad, o potencia, de los compuestos de PYY *in vitro*. La potencia Y2 *in vitro* es la medida de la activación del subtipo de receptor Y2 humano en un ensayo de células completas.

La potencia Y2 de los compuestos de PYY del ejemplo 1 se determinó mediante el uso del ensayo de potencia funcional de Actone como se describe más abajo. Se incluyó hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2) como referencia.

Ensayo de potencia funcional de acetona

Los receptores de neuropéptido Y (NPY) son receptores de siete segmentos transmembrana acoplados a G_i que señalizan principalmente a través de la vía dependiente de AMPc al inhibir la actividad de la adenilato ciclasa, lo que da como resultado una disminución de la producción de AMPc a partir de ATP. El ensayo de Actona se basa en un canal de calcio modificado que tiene una unión selectiva para el AMPc, lo que da como resultado la entrada de calcio celular, detectada por un tinte sensible al calcio. Para medir los niveles disminuidos de AMPc, como resultado de la activación del receptor de NPY, se añade el agonista del adrenoceptor β₁/β₂, isoproterenol, para activar la adenilato ciclasa y aumentar los niveles de AMPc en la célula. Las concentraciones de calcio celular disminuidas, que reflejan una disminución de los niveles de AMPc debido a la activación del receptor de NPY, se detectan como una disminución de la fluorescencia del tinte sensible al calcio.

Las células HEK-293 que expresan el canal de calcio sensible a AMPc y el receptor Y2 de NPY humano (CodexBiosolution, Gaithersburg, MD, Estados Unidos) se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas de polilisina a una densidad de 14 000 células/pocillo (28 000 células/pocillo para células con Y2) en un volumen de 25 µl en medio DMEM que contenía suero fetal de ternera (FCS) al 10 % inactivado por calor, penicilina-estreptomina al 1 %, antibiótico aminoglucósido G418 a 250 µg/ml y antibiótico aminonucleósido puromicina a 1 µg/ml y ácido (4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoico 0,1 mM (u otro compuesto derivado de ácido graso que se une a los sitios de unión a ácido graso de la albúmina que no tiene afinidad por los receptores Y) para la saturación de la albúmina. Las células se incubaron durante la noche a +37 °C en un medio humidificado en 5 % de CO₂ seguido de la adición de 25 µl de tampón de colorante de calcio que contiene: 1 vial de colorante de calcio 5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) resuelto en 100 ml de tampón HBSS que contiene Hepes 20 mM, ovoalbúmina al 0,1 %, Tween 20 al 0,005 %, probenecid 1,5 mM, inhibidor de PDE 4-(3-butoxi-4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona 250 µM y CaCl₂ 8 mM y el pH se ajustó a 7,40. Las células se incubaron durante 1 hora con el tampón de colorante de calcio y después se colocaron en un sistema FLIPR Tetra (Molecular Devices) donde el sistema de manipulación de líquidos añadió el compuesto de PYY (que varía de 30-0,03 nM de concentración final) e isoproterenol (0,05 µM de concentración final) simultáneamente seguido directamente por la medición de la señal de fluorescencia (Ex540/Em590) durante 360 segundos con intervalos de 30 segundos. Todas las mediciones se realizaron por duplicado y EC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta de dosis sigmoideas mediante el uso de GraphPad Prism v 5.02 (software Graph Pad, La Jolla, CA, Estados Unidos). Los valores de EC₅₀ se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Potencia in vitro

Compuesto	Y2 EC50 (nM)	Compuesto	Y2 EC50 (nM)	Compuesto	Y2 EC50 (nM)
hPYY(1-36)	0,69	25	1,75	51	0,99
hPYY(3-36)	0,92	26	0,38	52	nd
1	1,04	27	0,40	53	0,77
2	0,65	28	0,28	54	1,6
3	0,55	29	1,42	55	0,24
4	0,57	30	0,31	56	0,54
5	0,67	31	0,76	57	0,15
6	0,39	32	0,33	58	0,43
7	2,20	33	3,20	59	0,96
8	0,47	34	0,86	60	0,67
9	0,24	35	0,46	61	0,28
10	1,69	36	0,23	62	0,20
11	1,14	37	0,53	63	0,28
12	4,35	38	0,21	64	0,17
13	0,27	39	0,37	65	0,81
14	0,28	40	0,53	66	0,19
15	0,96	41	0,44	67	0,17
16	0,35	42	2,10	68	0,29
17	0,76	43	0,77	69	0,56
18	1,47	44	1,35	70	0,27
19	2,05	45	1,05	71	0,50
20	0,56	46	0,36	72	0,13
21	0,27	47	0,78		
22	1,24	48	2,20		
23	0,47	49	1,07		
24	0,90	50	0,92		

Los compuestos de PYY de las invenciones muestran todos una buena potencia Y2.

Ejemplo 3: Unión a subtipo de receptor Y1, Y2, Y4 y Y5

El propósito de este ejemplo es probar la unión in vitro de los compuestos de PYY a los subtipos de receptores Y1, Y2, Y4 y Y5, respectivamente. La afinidad de unión al receptor es una medida de la afinidad de un compuesto por los subtipos de receptores Y1, Y2, Y4 y Y5 humanos, respectivamente.

La unión in vitro de los compuestos de PYY del ejemplo 1 se determinó en un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) como se describe más abajo. Se incluyó hPYY(3-36) (Ejemplo X, SEQ ID NO:2) como referencia.

Ensayo de centelleo por proximidad (SPA)

Líneas celulares que expresan el receptor de NPY. Todas las células se cultivaron a +37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO₂. Las células BHK-21 clon 6-482-8 con expresión inducible del receptor Y1 humano (P25929, NPY1R_HUMAN, Uniprot) se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con suero fetal bovino (FBS) al 10 % inactivado por calor, penicilina-estreptomicina (P/S) al 1 %, antibiótico G418 a 1 mg/ml, antibiótico higromicina B a 1 mg/ml y aminoácidos no esenciales al 1 %. Se añadió isopropil β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) 1 mM 24 horas antes de cosechar las células para la inducción de la expresión del receptor Y1 de NPY. Las células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor Y2 humano (P49146, NPY2R_HUMAN, Uniprot) se cultivaron en DMEM F-12 con FBS al 10 %, P/S al 1 %, Higromicina B a 150 µg/ml y antibiótico puromicina a 10 µg/ml. Las células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor Y4 humano (P50391, NPY4R_HUMAN, Uniprot) se cultivaron en DMEM F-12 con FBS al 10 %, P/S al 1 %, puromicina a 10 µg/ml. Las células HEK-293 que expresan de manera estable el receptor Y5 humano (Q15761, NPY5R_HUMAN, Uniprot) se cultivaron en medio DMEM F-12 que contenía FBS al 10 %, penicilina-estreptomicina al 1 %, G418 a 250 µg/ml y puromicina a 1 µg/ml.

Preparación de membrana. Las células cultivadas se separaron mecánicamente mediante raspado y se lavaron en PBS helado (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 4,3 mM, KH₂PO₄ 1,47 mM pH ajustado a 7,4) y se transfirió a tubos y se centrifugó durante 5 minutos a 1000 g a +4 °C. Los sedimentos se resuspendieron en tampón de homogeneización helado; Y1: Hepes 20 mM, EDTA 10 mM, con 2 comprimidos de cóctel de inhibidores de proteasas sin EDTA completos/50 ml (Roche, Mannheim, Alemania) pH 7,4; Y2, Y4: Hepes 20 mM, MgCl₂ 5 mM, bacitracina a 1 mg/ml, pH 7,1; Y5: NaCl 10 mM, Hepes 20 mM, KH₂PO₄ 0,22 mM, CaCl₂ 1,26 mM, MgSO₄ 0,81 mM, pH 7,4 y después se homogeneizó durante 30 segundos mediante el uso de un homogeneizador de tejidos a velocidad media. El homogeneizado se centrifugó a 35 000 g mediante el uso de una ultracentrífuga durante 10 minutos a +4 °C y se descartó el sobrenadante y se añadió tampón de homogeneización fresco. La homogeneización del sedimento se repitió un total de tres veces. El sedimento final se resuspendió en unos pocos mililitros de tampón de homogeneización y la concentración de proteína se determinó mediante el uso del método de Bradford y se midió a 595 nm en un lector de microplacas. La concentración de proteínas se ajustó a 1 mg/ml y se transfirió a criotubos y se almacenó a -80 °C. Se añadió sacarosa 250 mM a las membranas Y5 antes de congelar.

Ensayo. El ensayo de unión a SPA del receptor Y humano se realizó en placas blancas de 96 pocillos en un volumen total de 200 µl por pocillo. Las perlas recubiertas con aglutinina de germen de trigo que contenían líquido de centelleo (PerkinElmer, Waltham, MA, Estados Unidos) se reconstituyeron en tampón de unión; Y1, Y2: Hepes 50 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 5 mM, tween 20 al 0,02 %, ovoalbúmina al 0,25 % pH 7,4; Y4, Y5: Hepes 20 mM, NaCl 10 mM, KH₂PO₄ 0,22 mM, CaCl₂ 1,26 mM, MgSO₄ 0,81 mM, 0,1 % de bacitracina y ovoalbúmina al 0,25 % pH 7,4 y se mezcló con la preparación de membrana para dar una concentración final de 0,5 mg de perlas/pocillo y 3 µg de membranas Y1/pocillo, 3 µg de membranas Y2/pocillo, 1 µg de membranas Y4/pocillo o 20 µg de membranas Y5/pocillo. Se añadieron 50 000 cpm por pocillo de ligando radiactivo humano [¹²⁵I]-PYY(1-36) correspondiente a una concentración de 100 pM en ensayos de unión a Y1, Y2 y Y5. Se usaron 50 000 cpm por pocillo de ligando radiactivo humano [¹²⁵I]-polipéptido pancreático (PP) correspondiente a una concentración de 100 pM en el ensayo de unión a Y4.

Los análogos liofilizados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 80 %, H₂O al 19 % y ácido acético (CH₃COOH) al 1 % a soluciones madre de 2000 µM (Y1, Y4 y Y5) y 200 µM (Y2) y se realizaron diluciones en serie (1:10) en tampón de unión a concentraciones finales que varían de 10 000 nM a 1 pM en los ensayos de Y1, Y4 y Y5 y de 1000 nM a 0,1 pM en el ensayo de Y2. Las placas se sellaron y se incubaron a +25 °C durante 2 horas en un agitador de placas establecido a 400 rpm y después se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos antes de leer la luminiscencia en un contador de luminiscencia y centelleo de microplacas. Las placas Y1 SPA se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 16 horas antes de leer. El desplazamiento del radioligando se midió como reducción en la luminiscencia y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta a la dosis sigmoidal. Los valores de K_i para la afinidad de unión se adquirieron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$) que incluye los valores de K_d específicos del receptor (Y1=0,556 nM; Y2=0,275 nM; Y4=0,111 nM; Y5=0,345 nM), la concentración de radioligando y los valores de IC₅₀.

Tabla 2: Afinidad de unión al receptor Y

Compuesto	Y2 Ki (nM)	Y1 Ki (nM)	Y4 Ki (nM)	Y5 Ki (nM)	Relación de los valores de EC50 de Y4/Y2	Relación de los valores de EC50 de Y5/Y2
hPYY(1-36)	0,36	0,16	1,70	0,61	4,6	1,7
hPYY(3-36)	0,46	41	35	4,5	76	9,7
1	0,31	>10 000	2299	67	7416	216
2	0,26	>10 000	2949	247	11 340	950
3	0,45	>10 000	4593	102	10 320	229
4	0,34	>10 000	4654	221	13 688	650
5	3,0	>10 000	9708	1087	3272	366
6	0,49	>10 000	5293	69	10 913	142
7	0,80	>10 000	7942	760	9989	956
8	0,40	>10 000	6329	115	15 823	244
9	0,70	>10 000	4354	67,5	6265	97

ES 3 019 234 T3

5	10	0,34	>10 000	4282	260	12 594	764
	11	0,67	>10 000	5400	208	8120	312
	12	1,1	>10 000	4926	210	4478	191
	13	0,58	>10 000	6040	172	10 473	297
	14	0,53	8815	7814	248	14 883	472
10	15	0,47	>10 000	4698	202	10 102	433
	16	0,37	>10 000	5947	158	16 292	433
	17	0,72	>10 000	2730	85	3792	118
	18	0,48	>10 000	5354	201	11 153	419
	19	0,68	>10 000	5899	340	8739	503
15	20	0,59	>10 000	4730	359	8086	614
	21	0,67	>10 000	7957	93	11 966	139
	22	0,37	>10 000	4827	135	13 046	365
	23	0,22	>10 000	461	43	2144	202
	24	0,26	7123	556	36	2178	143
20	25	0,30	>10 000	443	92	1460	303
	26	0,41	8941	970	114	2396	280
	27	0,23	>10 000	601	82	2613	358
	28	1,6	4335	2182	505	1363	316
	29	0,52	>10 000	2992	260	5809	504
25	30	1,3	9476	7273	935	5697	732
	31	0,30	>10 000	2675	166	9068	563
	32	0,20	>10 000	1894	225	9468	1126
	33	0,68	>10 000	2579	382	3820	566
	34	0,55	>10 000	3127	79	5686	144
30	35	0,37	>10 000	3958	132	10 697	357
	36	0,35	9233	4891	213	13 974	609
	37	0,80	>10 000	8777	518	10 971	647
	38	0,28	>10 000	4578	217	16 348	773
	39	0,49	>10 000	6545	762	13 495	1571
35	40	0,32	>10 000	4663	173	14 803	549
	41	0,45	>10 000	6217	284	13 816	631
	42	0,59	>10 000	7251	334	12 289	565
	43	0,49	>10 000	6404	509	13 203	1050
	44	0,33	>10 000	6670	470	20 212	1423
40	45	0,35	>10 000	4180	228	11 943	651
	46	0,27	>10 000	7209	155	27 204	585
	47	0,25	>10 000	4288	315	17 150	1260
	48	0,80	>10 000	7942	760	9989	956
	49	0,42	>10 000	3692	377	8789	899
45	50	3,3	>10 000	>10 000	122	>3077	37
	51	2,3	2405	>10 000	116	>4348	50
	52	0,66	>10 000	5687	182	8617	275
	53	1,15	>10 000	9289	452	8077	393
	54	3,1	2421	5913	254	1907	82
50	55	0,70	>10 000	4355	68	6266	97
	56	1,4	>10 000	4407	279	3060	193
	57	0,34	>10 000	7036	102	20 694	300
	58	0,65	>10 000	4458	180	6912	279
	59	0,72	>10 000	5902	279	8197	387
55	60	1,6	>10 000	3049	299	1906	187
	61	0,47	>10 000	6999	403	15 052	867
	62	0,73	7692	6159	250	8437	343
	63	0,45	>10 000	5771	276	12 824	612
	64	0,27	1709	1239	48	4588	176
60	65	0,55	>10 000	>10 000	275	>18 349	505
	66	0,47	5902	6214	183	13 221	389
	67	0,76	>10 000	3855	108	5106	143
	68	0,44	>10 000	3709	274	8430	622
	69	0,94	>10 000	5688	146	6051	155
65	70	0,76	>10 000	4280	141	5669	186
	71	0,51	>10 000	2954	264	5791	518
	72	0,195	1039	846	37	4339	189

Todos los compuestos de PYY de la invención muestran una buena unión a Y2 mientras que la afinidad de unión a los receptores Y1, Y4 y Y5 se reduce fuertemente.

5 Ejemplo 4: Estudio farmacocinético en minicerdos

El propósito de este estudio es determinar la vida media in vivo de los compuestos de PYY después de la administración i.v. a minicerdos, es decir, la prolongación de su tiempo en el cuerpo y, de esta manera, su tiempo de acción. Esto se realiza en un estudio farmacocinético (PK), donde se determina la vida media terminal del derivado en cuestión. Por vida media terminal generalmente se entiende el período de tiempo que se tarda en reducir a la mitad una determinada concentración plasmática, medida después de la fase de distribución inicial.

Estudios in vivo sobre la evaluación farmacocinética en minicerdos Göttingen después de la administración intravenosa.

Animales. Minicerdos Göttingen hembras, 15-25 kg, comprado de Ellegaard Minipigs, Dinamarca. Los animales se alojaron en la Unidad Animal, Novo Nordisk A/S y se mantuvieron y manipularon de acuerdo con el procedimiento normal en la Unidad Animal. Después de un mínimo de 2 semanas de aclimatación, se implementaron dos catéteres venosos centrales permanentes en la vena cava caudal en cada animal. Después de la cirugía, los animales estaban en sus cubículos individuales normales durante los experimentos farmacocinéticos.

Peso corporal. Los animales se pesaron semanalmente. Los animales se sometieron a ayuno la mañana antes de la administración de la dosis, pero tuvieron acceso ad libitum al agua; se suministró alimento durante la administración de la dosis.

Administración de péptidos y soluciones de dosificación. Las inyecciones intravenosas se administraron a través del catéter corto central, que se enjuagó con un mínimo de 10 ml de solución salina estéril después de la administración. La sustancia de prueba se administró a 15 nmol/kg, n = 3, en un volumen de 0,05 ml/kg. Tampón: fosfato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 70 mM, tween 80 al 0,05 %, pH 7,4 o HEPES 20 mM, glicerol al 2,2 %, polisorbato 80 al 0,05 %, pH 6,5.

Muestras de sangre y análisis. Las muestras de sangre se tomaron a través del catéter central de acuerdo con el siguiente cronograma: Predosis, 5, 15, 30, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 168 h, 192 h, 216 h, 240 h, 264 h y 288 h. El día 1, los catéteres se acoplan a tubos de extensión, que se retirarán al final del día 1. Se tomaron muestras (0,8 ml) a través del catéter. La sangre se recogió en tubos de ensayo que contenían tampón de EDTA (8 mM) y 50 µl de tampón Val-Pyr (tampón de estabilización que contenía 3,097 g de K3EDTA disueltos en 50 ml de Trasylol y 0,5 ml de Val-Pyr 20 mM. El pH se reguló a 7,4). Después de cada muestra de sangre, el catéter se enjuagó con un mínimo de 5 ml de NaCl estéril al 0,9 % y 10 IE/ml de heparina. Se exigió la técnica aséptica para evitar el crecimiento bacteriano en el catéter que aumenta el riesgo de formación de coágulos en el catéter. Las muestras se mantuvieron en hielo húmedo hasta la centrifugación (10 min, 4 °C, 1942 g). Después, el plasma (mín. 200 µl) se transfirió inmediatamente a tubos Micronic y se mantuvo a -20 °C hasta el análisis. Las muestras de plasma se analizaron mediante LC/MS como se describe más abajo.

Datos y resultados. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo se analizaron mediante un análisis farmacocinético no compartimental mediante el uso de Phoenix (Pharsight Inc., Mountain View, CA, Estados Unidos). Los cálculos se realizaron mediante el uso de valores de concentración-tiempo individuales de cada animal.

Análisis de muestras

Ensayo cuantitativo para muestras de plasma. Las sustancias de prueba se analizaron en plasma mediante cromatografía de flujo turbulento acoplada a cromatografía líquida con detección espectrométrica de masas subsecuente (TFC/LC/MS). La selectividad del método permitió cuantificar varios compuestos en una muestra, por ejemplo, la dosificación en casetes de cuatro compuestos por animal. Las concentraciones de la sustancia de prueba en muestras desconocidas se calcularon mediante el uso del área del pico como una función de la cantidad. Los gráficos de calibración basados en muestras de plasma enriquecidas con el analito se construyeron mediante análisis de regresión. El intervalo dinámico típico para el ensayo fue de 1 – 2000 nmol/l. El rendimiento del método se garantizó mediante el análisis conjunto de muestras de control de calidad (QC) en duplicado en tres niveles de concentración. Las soluciones de trabajo y de reposo de los analitos se prepararon en plasma y se incubaron a 37 °C durante 1 hora.

Preparación de la muestra. Se añadieron 40,0 µl de EDTA-plasma, 160 µl de metanol al 50 %, ácido fórmico al 1 %, después se agitó y se centrifugó a 14 300 rpm (16 457 g) a 4 °C durante 20 minutos. El sobrenadante se transfirió a una placa de 96 pocillos (las placas se preincubaron con BSA al 0,4 %, 37 °C durante ½ hora). El volumen de inyección fue de 25 µl.

Para la limpieza de la muestra se usó una columna TurboFlow Cyclone (0,5 x 50 mm) de Thermo Scientific, Franklin, MA, Estados Unidos, y la separación por LC se realizó en una columna Onyx C18 (2,0 x 50 mm) de Phenomenex,

Torrance, CA, Estados Unidos. Los eluyentes fueron combinaciones isocráticas y en gradiente de metanol, acetonitrilo, agua Milli-Q y ácido fórmico. La detección selectiva se realizó mediante espectrometría de masas operada en modo de ionización positiva.

- 5 Manejo de datos. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo se analizaron mediante un análisis farmacocinético no compartimental mediante el uso de Phoenix (Pharsight Inc., Mountain View, CA, Estados Unidos). Los cálculos se realizaron mediante el uso de valores de concentración-tiempo individuales de cada animal.

Tabla 3: Vida media ($t_{1/2}$)

Compuesto núm.	$t_{1/2}$ (horas)	Compuesto núm.	$t_{1/2}$ (horas)
hPYY(3-36)		32	60
1	69	33	86
2	131	36	77
3	84	38	61
4	122	39	57
5	55	40	83
6	96	41	79
8	101	42	133
10	123	48	122
11	92	49	100
12	118	50	94
14	81	55	158
16	87	58	39
19	110	61	30
20	91	62	7
21	102	63	30
22	123	66	54
23	49	67	71
24	36	68	58
25	94	69	64
26	53	70	34
27	105	71	9
28	43		
30	52		

Los compuestos de PYY probados de la invención tienen vidas medias muy largas en comparación con la vida media de hPYY(3-36).

Ejemplo 5: Estudios farmacodinámicos en ratones db/db

Para determinar los efectos in vivo de los compuestos del PYY sobre la glucosa en sangre y la ingestión de alimentos en un entorno diabético, los compuestos se probaron en un modelo de ratón obeso y diabético (ratones db/db) como se describe a continuación.

Los ratones machos db/db se alojan en un ritmo diario normal (ciclo oscuro de 6 pm a 6 am) y se les proporciona acceso ad libitum a la dieta Altromin. A las 11-13 semanas de edad, los ratones se emparejan por glucosa en sangre, así como también por peso corporal y se dividen en grupos emparejados de 9 ratones y se alojan 3 por jaula. Los ratones se dosifican por vía subcutánea con el compuesto o vehículo indicado (Na_2HPO_4 50 mM, pH 7,4, NaCl 70 mM, Tween 80 al 0,05 %) a un volumen de 2,5 ml/kg a las dosis indicadas a las 4 pm (hora =0) y en algunos experimentos se administró una segunda inyección en el tiempo=23 horas. La glucosa en sangre y la ingestión de alimentos se miden en los puntos de tiempo indicados después de la inyección, por ejemplo, a las 23 horas (23 h) y 40 horas (40 h) después de la inyección. Las muestras de sangre para la glucosa en sangre se toman de la vena de la cola, en un tubo capilar recubierto de heparina de 5 μl que se coloca en un tubo Eppendorf con Biosen® solución del sistema (250 μl). Las muestras se analizan en un Biosen® instrumento inmediatamente.

Las mediciones de glucosa en sangre (BG) se informan como % de BG ajustado al medio de tratamiento con relación al tratamiento previo y se calculan de la siguiente manera:

$100 - [\%BG(\text{vehículo, promedio}) - \%BG]$ donde,

$\%BG = 100 * [BG(\text{tiempo}=t) / BG(\text{pretratamiento})]$

y %BG (vehículo, promedio) = promedio de valores de %BG para el grupo de vehículos en el momento=t con relación al pretratamiento del vehículo.

La ingestión de alimentos se informa como la ingestión de alimentos media por jaula como un porcentaje de la ingestión de alimentos promedio del grupo de vehículo para el intervalo indicado.

Tabla 4: Efecto sobre la glucemia en ratones db/db. Las mediciones de glucosa en sangre (BG) se informan como % de BG ajustado con el vehículo medio con relación al pretratamiento

Compuesto	Dosis (nmol/kg)	% de cambio relativo en la glucemia 0-24 h	24-40 h
26	30	54	55
25	30	37	47
31	10	29	39
31	30	52	53
27	5	105	101
2	5	101	93
32	5	64	75
32	10	34	46
32	30	25	50
18	10	83	85
22	10	72	77
3	10	32	40
3	30	37	52
10	5	106	96
38	10	40	27
49	10	81	85
4	5	74	75
4	10	39	30
4	30	30	24
40	5	76	79
40	10	33	38
40	30	37	37
18	10	83	85
22	10	72	77
8	5	94	82
8	10	56	51
8	30	39	52
21	5	73	54
21	10	50	46
21	30	31	25
61	10	87	81
66	10	83	77
69	10	84	79

Tabla 5: Efecto sobre la ingestión de alimentos en ratones db/db. La ingestión de alimentos se informa como la ingestión de alimentos media por jaula como un porcentaje de la ingestión de alimentos promedio del grupo de vehículo para el intervalo indicado.

Compuesto	Dosis (nmol/kg)	% de ingestión de alimentos relativa 0-24 h	24-40 h
26	30	28	17
25	30	29	5
31	10	62	22
31	30	33	7
27	5	63	73
2	5	79	77
32	5	53	34
32	10	30	11
32	30	12	2
18	10	57	61
22	10	57	52

ES 3 019 234 T3

3	10	62	35
3	30	43	9
10	5	68	69
38	10	10	12
49	10	51	55
4	5	56	48
4	10	21	21
4	30	29	4
40	5	58	43
40	10	37	29
40	30	25	16
18	10	58	61
22	10	58	52
8	5	69	51
8	10	38	34
8	30	34	8
21	5	55	31
21	10	29	25
21	30	26	10
61	10	64	53
66	10	46	58
69	10	61	62

Estos datos respaldan fuertemente el efecto reductor de la glucosa en sangre y la inhibición de la ingestión de alimentos de los compuestos de PYY de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de PYY que tiene un máximo de 10 modificaciones de aminoácidos en comparación con hPYY(3-36) (SEQ ID NO:2), en donde el compuesto de PYY comprende

i) lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1);
 ii) triptófano en la posición correspondiente a la posición 30 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1);
 iii) leucina en la posición correspondiente a la posición 31 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1);
 iv) tirosina en la posición correspondiente a la posición 28 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) y/o isoleucina en la posición correspondiente a la posición 22 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1); y
 v) un grupo modificador unido al grupo épsilon amino de dicha lisina en la posición correspondiente a la posición 7 o 10 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1),

en donde dicho grupo modificador se define por A-[B]_r-C- o A-[B]_r-C-[B]_w, en donde

A- se selecciona de Quím. 1 y Quím. 2

Quím. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p\text{-CO-}^*$,
 Quím. 2: $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO-}^*$

en donde p es un número entero en el intervalo de 14-18, y q es un número entero en el intervalo de 15-17;

B- es Quím. 3

Quím. 3: $^*[\text{NH-CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r\text{-CO-}]^*$,

r es un número entero en el intervalo de 1-3;
 w es un número entero en el intervalo de 1-3; y

C- está ausente o se selecciona de Quím. 4 y Quím. 5

Quím. 4: $^*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-[O}-(\text{CH}_2)_2\text{]}_s\text{-O}-(\text{CH}_2)_t\text{-CO-}]_u^*$
 Quím. 5: $^*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_v\text{-CO-}]_k^*$

en donde s es un número entero en el intervalo de 1-3, t es un número entero en el intervalo de 1-3, u es un número entero en el intervalo de 1-4, v es un número entero en el intervalo de 3-7 y x es un número entero en el intervalo de 1-3;

en donde * indica los puntos de unión, y en donde A, B y C se interconectan por medio de enlaces amida y en la secuencia indicada por medio de dicho punto de uniones; o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de PYY; y en donde si el grupo modificador es A-B-C-B, C no puede estar ausente.

2. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A- es Quím. 1

Quím. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p\text{-CO-}^*$,

y en donde p es un número entero en el intervalo de 14-18.

3. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde B- es Quím. 3

Quím. 3: $^*[\text{NH-CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_r\text{-CO-}]^*$,

r es un número entero en el intervalo de 1-2;
 w es un número entero en el intervalo de 1-2.

4. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde C- está ausente o se selecciona de Quím. 4a y Quím. 5a

Quím. 4a: $^*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-[O}-(\text{CH}_2)_2\text{]}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-}]_u^*$
 Quím. 5a: $^*[\text{NH}-(\text{CH}_2)_5\text{-CO-}]_k^*$

en donde u es un número entero en el intervalo de 1-4, y x es un número entero en el intervalo de 1-3.

5. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las posiciones correspondientes a las posiciones 1 y 2 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) están ausentes.

6. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las posiciones correspondientes a las posiciones 1-3 de hPYY(1-36) (SEQ ID NO:1) están ausentes.

7. Un compuesto de PYY de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:

- 5 N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) (Compuesto 1);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 2);
 10 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 3);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 4);
 15 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]-acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 5);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 6);
 20 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 7);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28, Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 8);
 25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoil-amino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 9);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 10);
 30 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 11);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 12);
 35 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Ser9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 13);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 14);
 40 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 15);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 16);
 45 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 17);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 18);
 50 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 19);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 20);
 55 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 21);
 N{Alpha-4}-acetil,N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 22);
 60 N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) (Compuesto 23);
 N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)-butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(3-36) (Compuesto 24);
 65

- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 25);
- 5 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 26);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 27);
- 10 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 28);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 29);
- 15 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 30);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 31);
- 20 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 32);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 33);
- 25 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 34);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 35);
- 30 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 36);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 37);
- 35 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 38);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 39);
- 40 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 40);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 41);
- 45 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 42);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 43);
- 50 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr9,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 44);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Gln22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 45);
- 55 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 46);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Thr13,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 47);
- 60 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 48);
- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 49);
- 65 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 51);

- N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]-etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 52);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Glu23,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 53);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Glu22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 54);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 55);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 56);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Val22,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 57);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 58);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]-acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 59);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ala24,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 60);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 61);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 62);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 63);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[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]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 65);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 66);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 67);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 68);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-10}-[(4S)-4-carboxi-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(16-sulfohexadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-[Arg4,Pro9,Lys10,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 69);
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 70); y
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]-PYY(4-36) (Compuesto 71).
8. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil]-[Arg4,Lys7,Pro9,Gln18,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 4).
9. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto es
 N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil]-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile24,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 20).

10. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto es N{alfa-4}-(3-metilbutanoil)-N{épsilon-7}-6-[[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)butanoil]amino]hexanoil-[Arg4,Lys7,Gln18,Ile22,Tyr28,Trp30,Leu31]hPYY(4-36) (Compuesto 32).

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso como un medicamento.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso como un medicamento.

14. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento y/o prevención de todas las formas de diabetes y enfermedades relacionadas, tales como trastornos alimentarios, complicaciones diabéticas, enfermedades cardiovasculares y/o apnea del sueño; y/o para mejorar los parámetros lipídicos, mejorar la función de las células β , y/o para retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad diabética.

15. Un compuesto de PYY de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad.