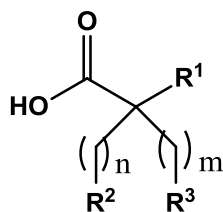
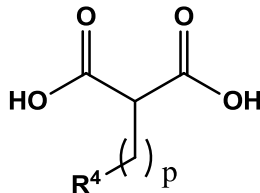


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un conjugado, que comprende una biomolécula enlazada a un ácido graso por medio de un enlazador, en donde el ácido graso tiene las siguientes fórmulas A1 o A2:



A1



A2

R^1 es CO_2H o H ;

R^2 , R^3 y R^4 son independientemente unos de otros, H , OH , CO_2H , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

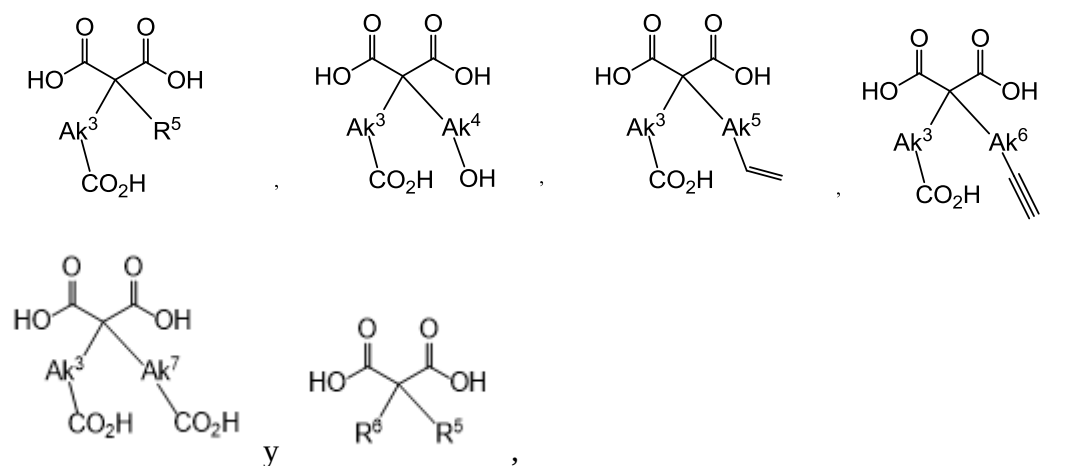
n , m y p son independientemente unos de otros, un entero de entre 6 y 30;

donde la biomolécula es un péptido o un polipéptido; y

donde el enlazador comprende alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclicos, polietilenglicol, uno o más aminoácidos naturales o no naturales, o combinación de los mismos, en donde cada uno de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, polietilenglicol y/o los aminoácidos naturales o no naturales opcionalmente se combinan y se enlazan entre sí, o se enlazan a la biomolécula y/o a la fracción de ácido graso por medio de un grupo químico seleccionado a partir de $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-$, $=\text{NH}-\text{O}-$, $=\text{NH}-\text{NH}-$ o $=\text{NH}-\text{N}-(\text{alquil})-$;

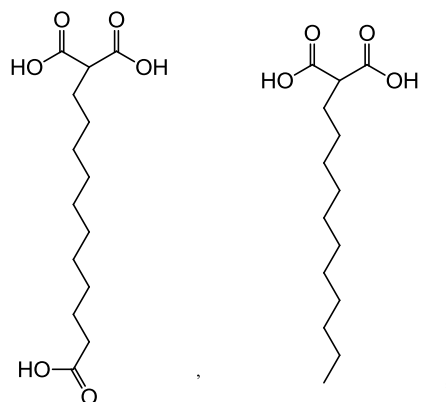
o una amida, éster o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

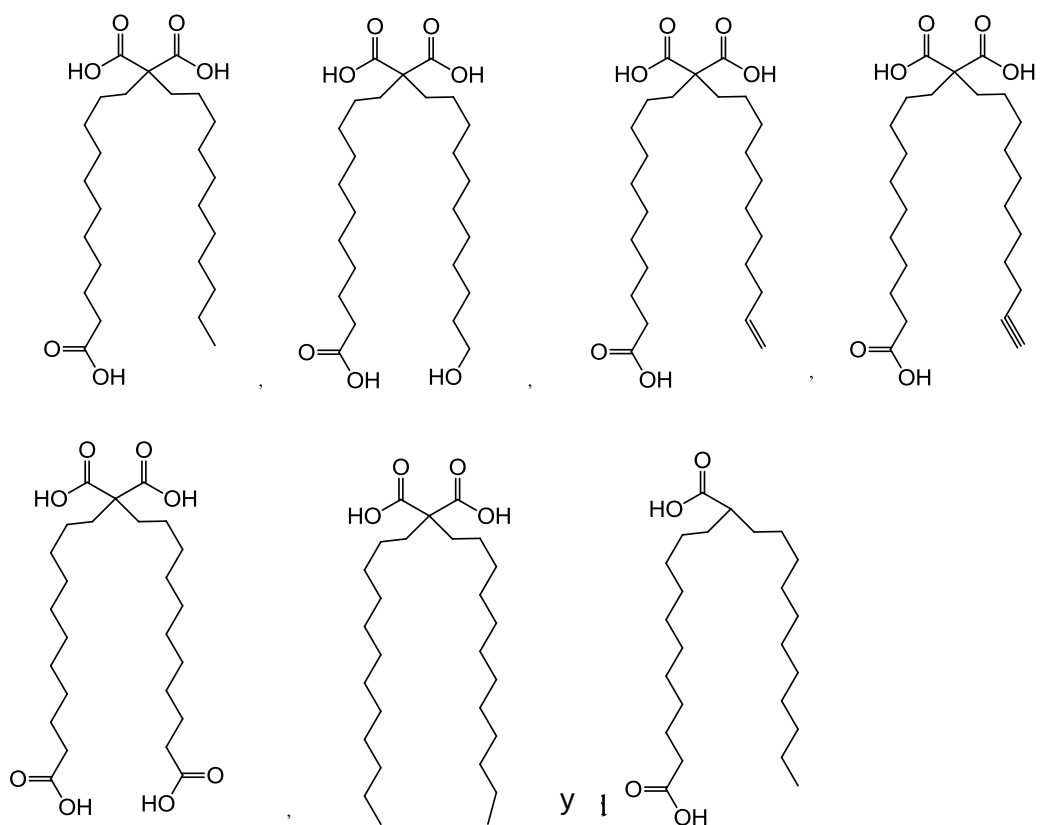
2. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido graso se selecciona a partir de:



en donde Ak^3 , Ak^4 , Ak^5 , Ak^6 y Ak^7 son independientemente un alquileo lineal (de 8 a 20 átomos de carbono), R^5 y R^6 son independientemente alquilo lineal (de 8 a 20 átomos de carbono), o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

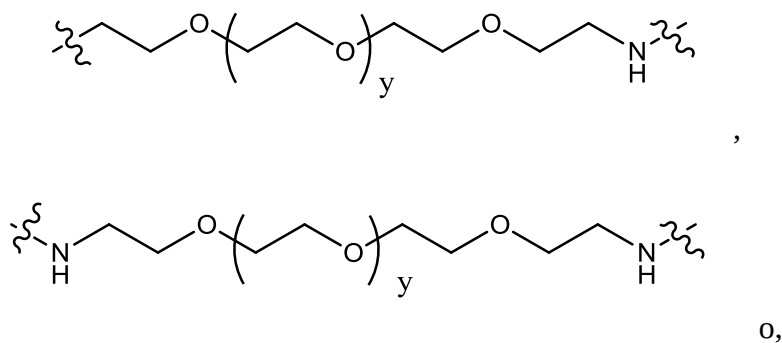
3. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido graso se selecciona a partir de:

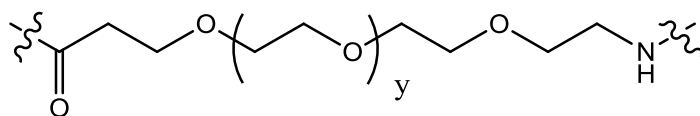




o una amida, éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

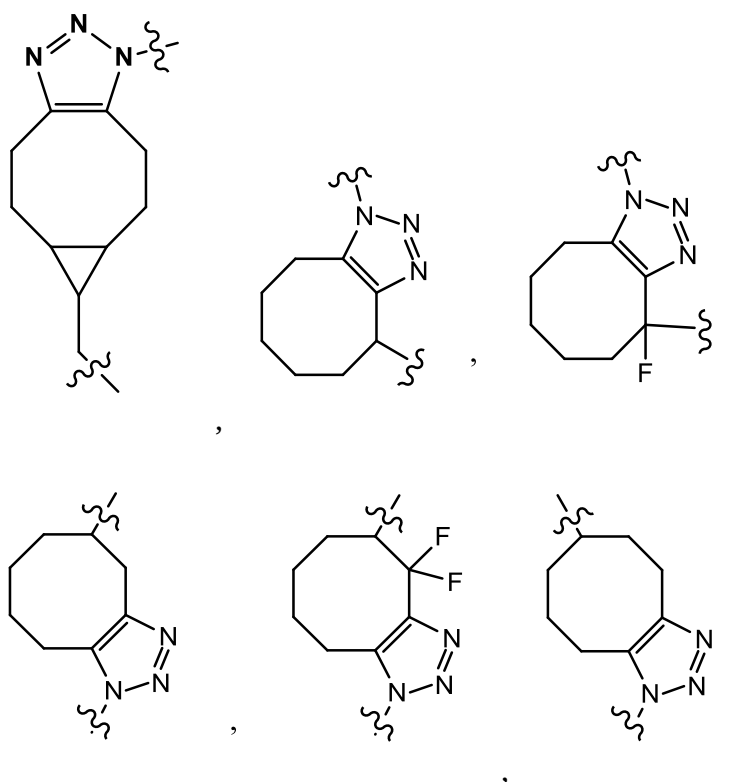
4. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el enlazador comprende una fracción de oligo-etilenglicol no ramificada de la fórmula:

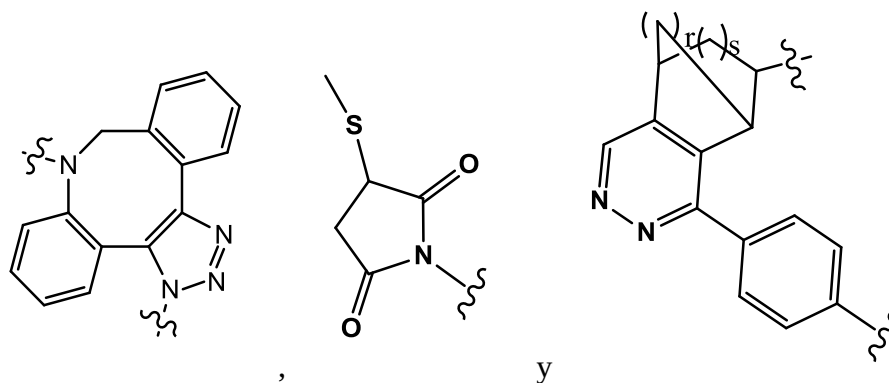




en donde y es de 0 a 34; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el enlazador comprende una fracción heterocíclica de la siguiente fórmula:



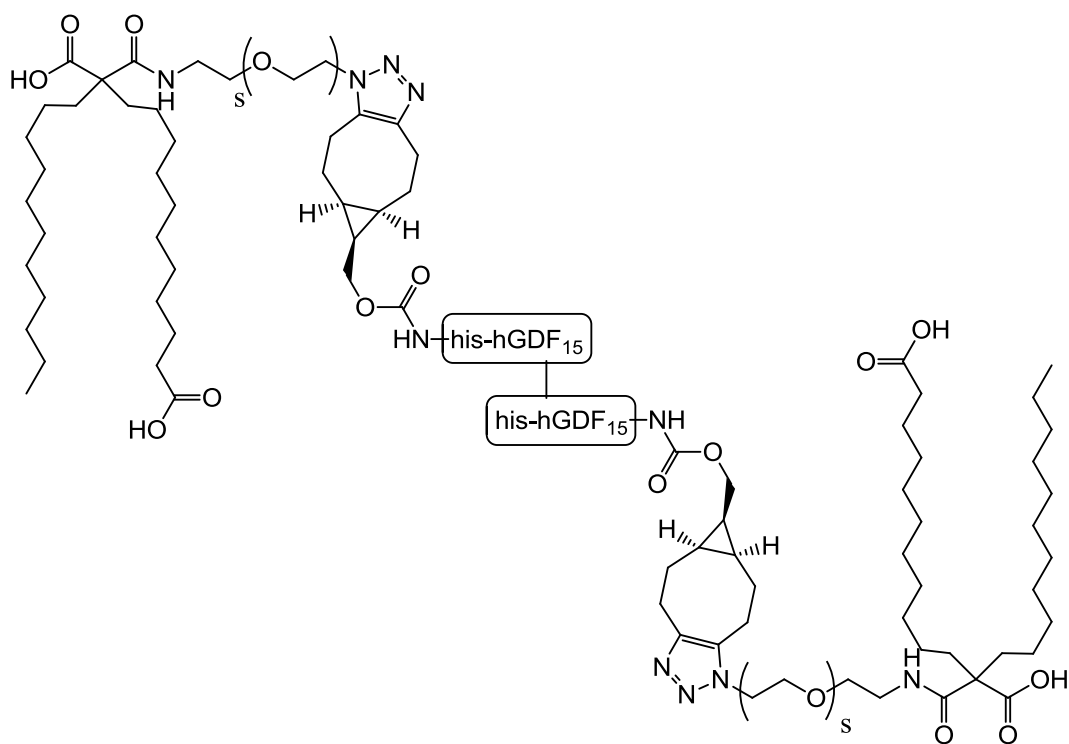


en donde r es un entero de 0 a 2, y s es un entero de 0 a 3; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

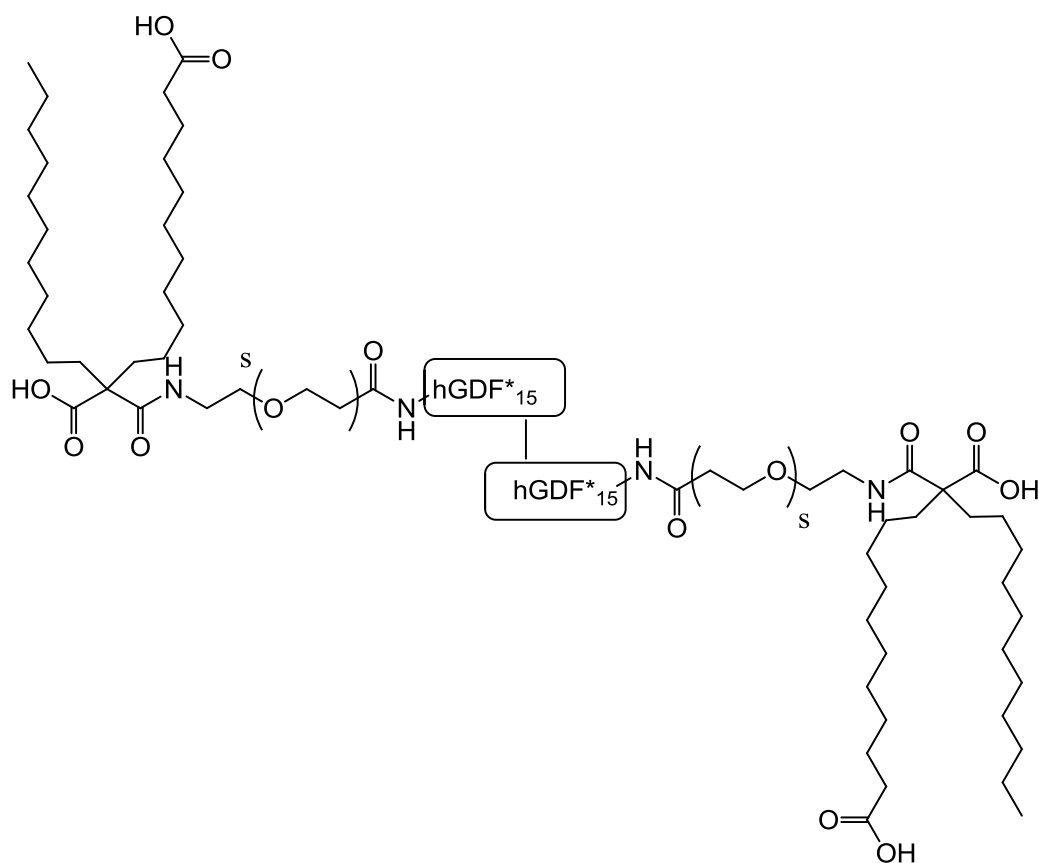
6. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el enlazador comprende uno o más aminoácidos independientemente seleccionados a partir de histidina, metionina, alanina, glutamina, asparagina y glicina; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la biomolécula se selecciona a partir de: 1) factor de diferenciación del crecimiento humano 15 (GDF15), homólogos, variantes, mutantes, fragmentos y otras formas modificadas del mismo o un dímero del mismo; 2) un péptido agonista de APJ, 3) un péptido agonista del receptor de oxitocina, 4) serelaxina, 5) NPFF, 6) un péptido PIP, 7) un péptido de FGF23, y 8) un péptido de AgRP; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde la biomolécula enlazada al ácido graso por medio de un enlazador tiene una de las siguientes fórmulas:

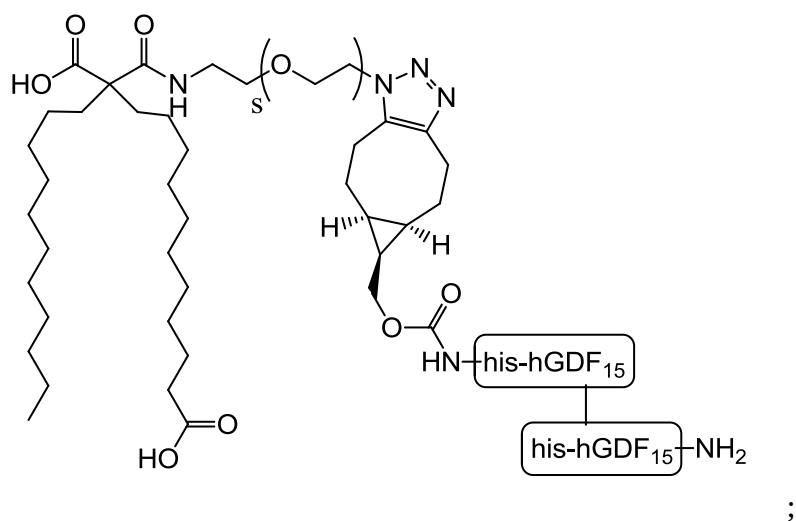


FÓRMULA C;

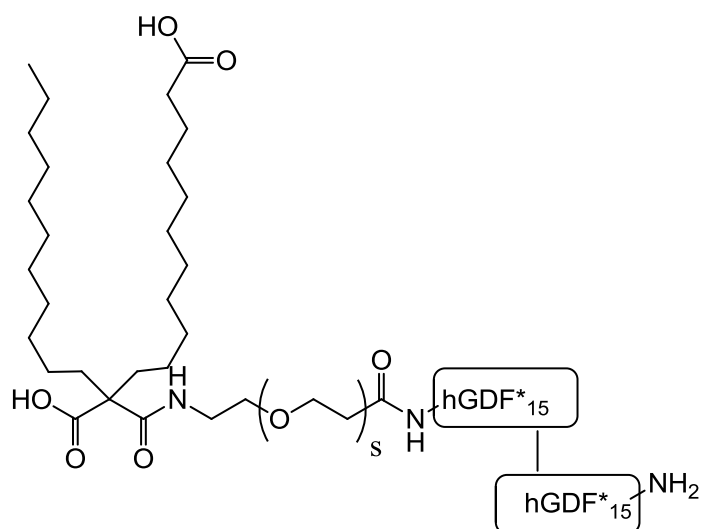


FÓRMULA D;

en donde, en las Fórmulas C y D; ambas unidades monoméricas de his-hGDF15 o hGDF15* están enlazadas a la fracción de ácido graso por medio de un enlazador en el término-N; o



FÓRMULA E;



FÓRMULA F;

en donde, en las Fórmulas E y F, solamente una de las unidades monoméricas de his-hGDF15 o hGDF15* se enlaza a la fracción de ácido graso por medio de un enlazador en el término N; y

en donde hGDF15* es hGDF15, en donde los 2 o 3 aminoácidos en el término-N han sido reemplazados con una secuencia de aminoácidos XH- o XHX' - respectivamente,

en donde H es histidina, y X y X' se seleccionan independientemente a partir de M

y A; y

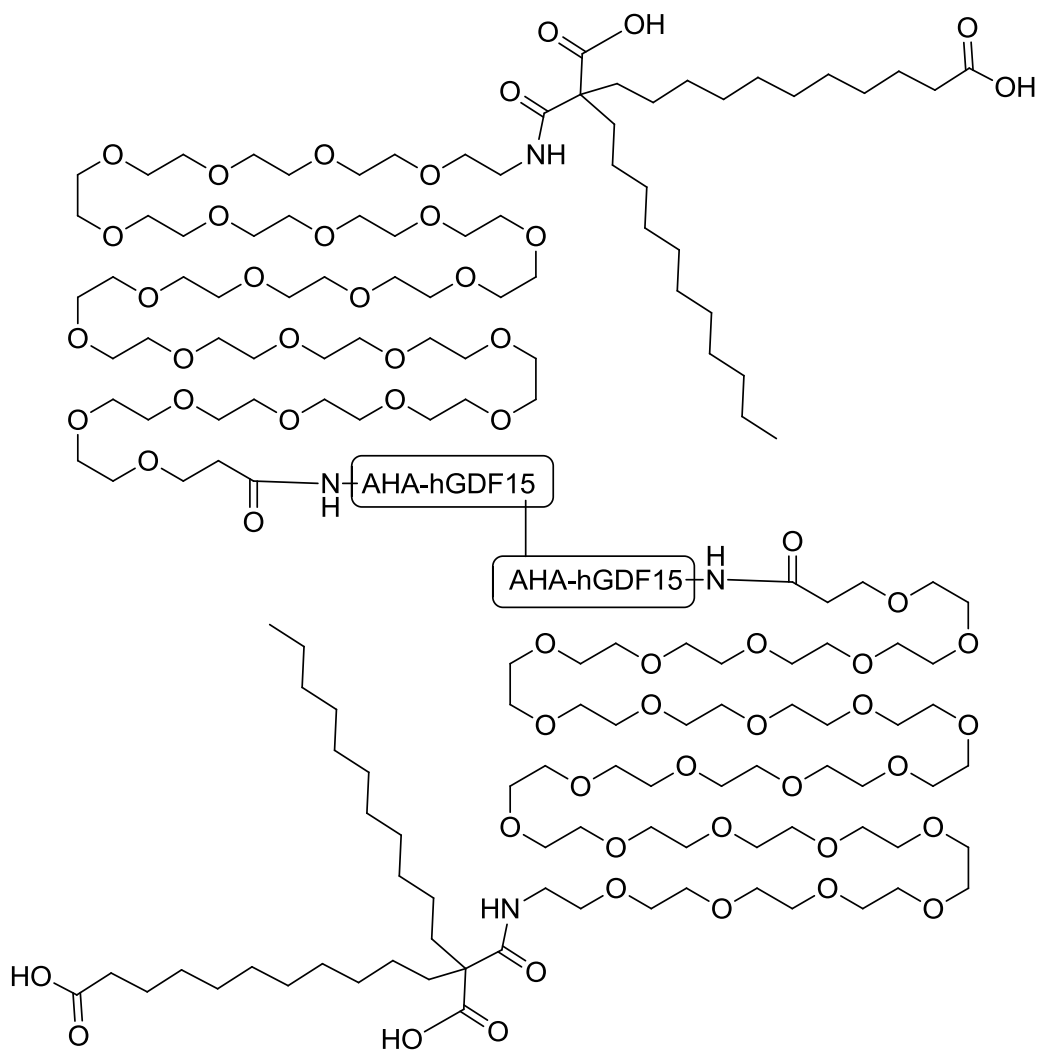
en donde his-hGDF15 es hGDF15, en donde se ha agregado una marca que comprende de 1 a 6 aminoácidos de histidina y opcionalmente 1 o 2 aminoácidos de metionina, en el término-N de hGDF15; y s es un entero de entre 20 y 30; y

en donde la línea entre las 2 unidades monoméricas de his-hGDF15 o las 2 unidades monoméricas de hGDF15* representa un enlace de disulfuro.

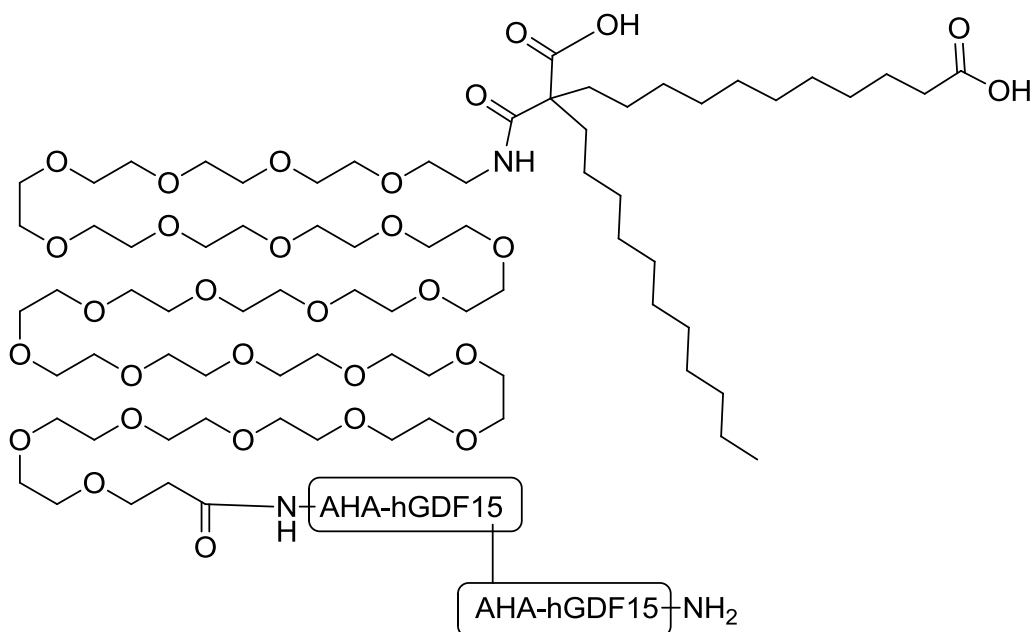
9. Una mezcla que comprende el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 8 que tiene la fórmula C y el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 8 que tiene la fórmula E, o una mezcla que comprende el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 8 que tiene la fórmula D y el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 8 que tiene la fórmula F.

10. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la biomolécula es MH(199-308)hGDF15, MHA(200-308)hGDF15, AHA(200-308)hGDF15 o AH(199-308)GDF15; o un dímero del mismo.

11. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 9 o 10, en donde la biomolécula enlazada a un ácido graso por medio de un enlazador es de la fórmula G o de la fórmula H:



FÓRMULA G;



FÓRMULA H;

en donde AHA-hGDF15 es la SEQ ID NO: 7, y el ácido graso se enlaza por medio de un enlazador en el término-N de una o dos unidades monoméricas, y en donde la línea entre las dos unidades de AHA-hGDF15 representa un enlace de disulfuro.

12. Una mezcla que comprende el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 11 que tiene la Fórmula G y el conjugado de acuerdo con la Reivindicación 11 que tiene la Fórmula H.

13. Una mezcla de acuerdo con la Reivindicación 12, donde la mezcla es una proporción molar de 1:1 de un conjugado de Fórmula G y un conjugado de Fórmula H.

14. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción de ácido graso se une al término-N del péptido o proteína por medio de un enlazador; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el conjugado tiene una estabilidad de vida media en plasma de más de 10 horas, de

más de 20 horas, o de más de 30 horas.

16. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mejora en la estabilidad en plasma comparándose con la biomolécula no conjugada es de 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces o 75 veces.

17. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 10, 11 y 14 a 16, o una mezcla de conjugados de acuerdo con la Reivindicación 9, 12 o 13, o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la biomolécula es el factor de diferenciación del crecimiento humano 15 (GDF15), homólogos, variantes, mutantes, fragmentos y otras formas modificadas del mismo; y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

18. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde el co-agente se selecciona a partir de un agente anti-diabético, un agente hipolipídico, agentes contra la obesidad, agentes contra la hipertensión, y agonistas de los receptores del proliferador-activador de peroxisoma.

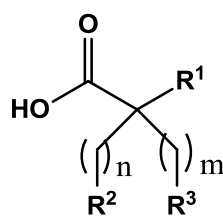
19. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el co-agente se selecciona a partir de:

insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina; gliburida, Amarilo; ligandos del receptor insulino-trópico de sulfonil-urea; tiazolidinadionas, pioglitazona, balaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, troglitazona, englitazona, ciglitazona, adaglitazona, darglitazona, inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol-éster (CETP), inhibidores de GSK3 (cinasa de sintasa de glicógeno-3); ligandos RXR; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio; un inhibidor de fosforilasa de glicógeno; biguanidas; inhibidores de alfa-glucosidasa, GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1, miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-

reductasa; inhibidores de sintasa de escualeno; FXR (receptor farnesoide X), ligandos de LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico, aspirina; orlistato o rimonabant; diuréticos de bucle, furosemida, torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP; antagonistas de angiotensina II; inhibidores de renina; bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos; agentes inotrópicos, dobutamina, milrinona; bloqueadores del canal de calcio; antagonistas del receptor de aldosterona; inhibidores de la sintasa de aldosterona; fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585 y L-796449.

20. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 10, 11 y 14 a 16; o una mezcla de conjugados de acuerdo con la Reivindicación 9, 12 o 13, o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

21. Un compuesto de la Fórmula:



A1

R^1 es CO_2H ;

R^2 y R^3 son independientemente uno del otro, H, OH, CO_2H , $-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{C}=\text{CH}$;
con la condición de que R^2 y R^3 no son idénticos;

n y m son independientemente uno del otro, un entero de entre 6 y 30;

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

22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 21, seleccionado a partir del grupo

que consiste en:

