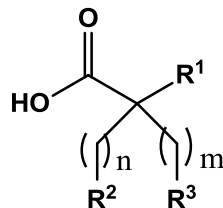


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

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:



A1

R^1 es CO_2H o H ;

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

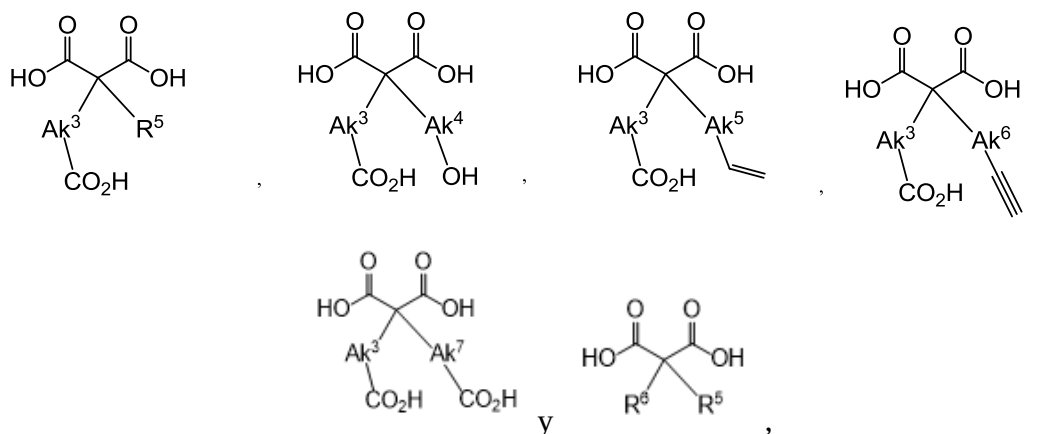
n y m son independientemente unos de otros, un entero de entre 6 y 30;

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, heterociclilo, polietilenglicol o los aminoácidos naturales o no naturales opcionalmente se combinan y se enlazan entre sí, o se enlazan a la biomolécula 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 $=\text{NH}-\text{N}-(\text{alquil})-$;

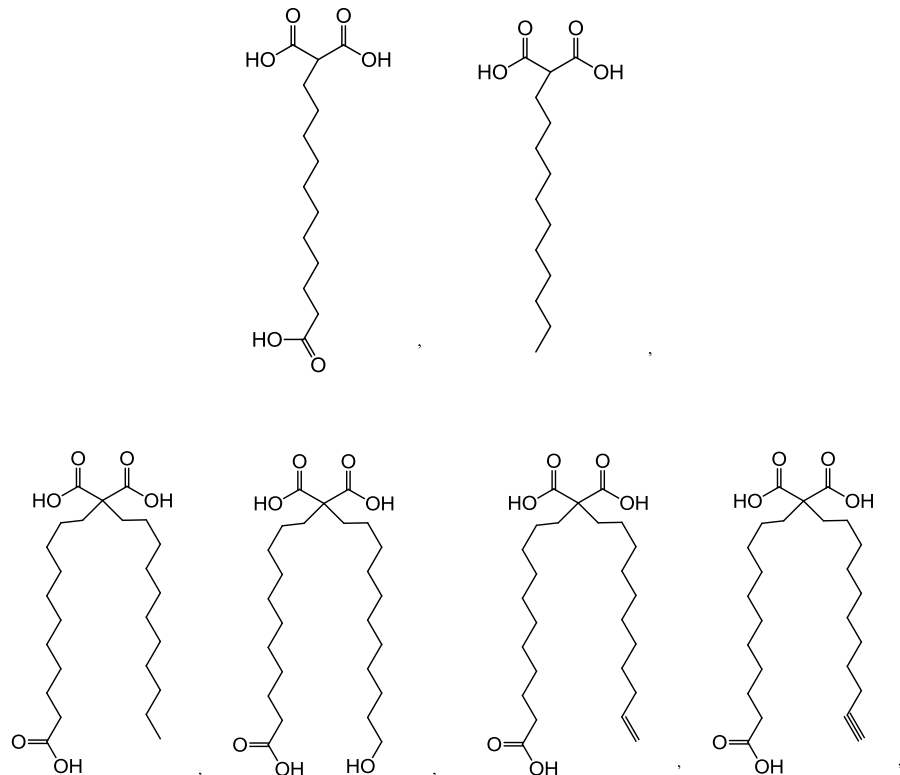
o una amida, éster o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

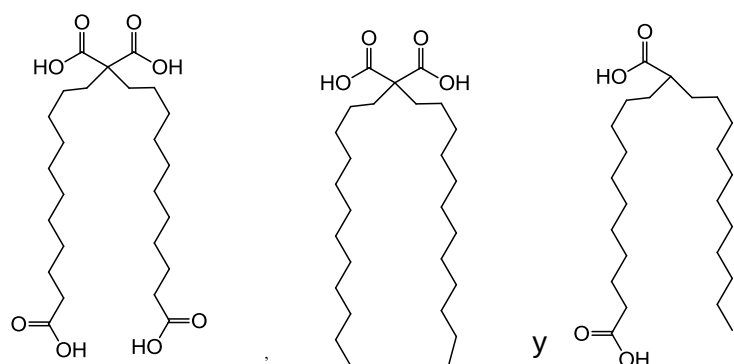
2. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido graso se selecciona a partir de:



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.

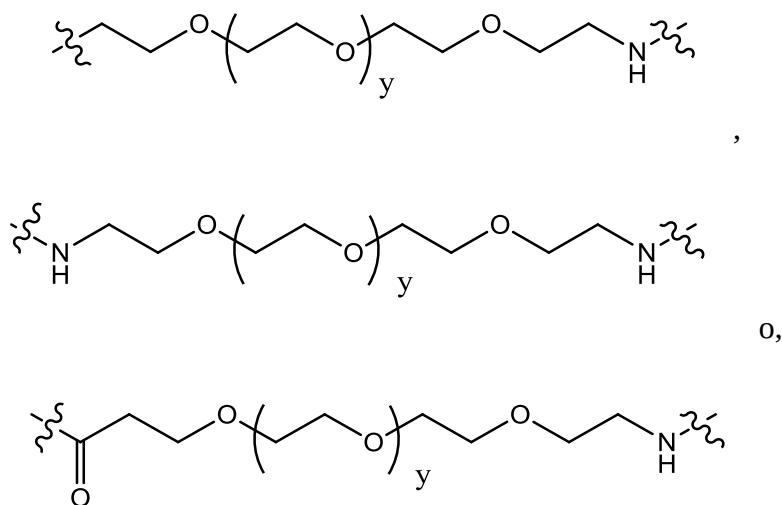
3. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido graso se selecciona a partir de:





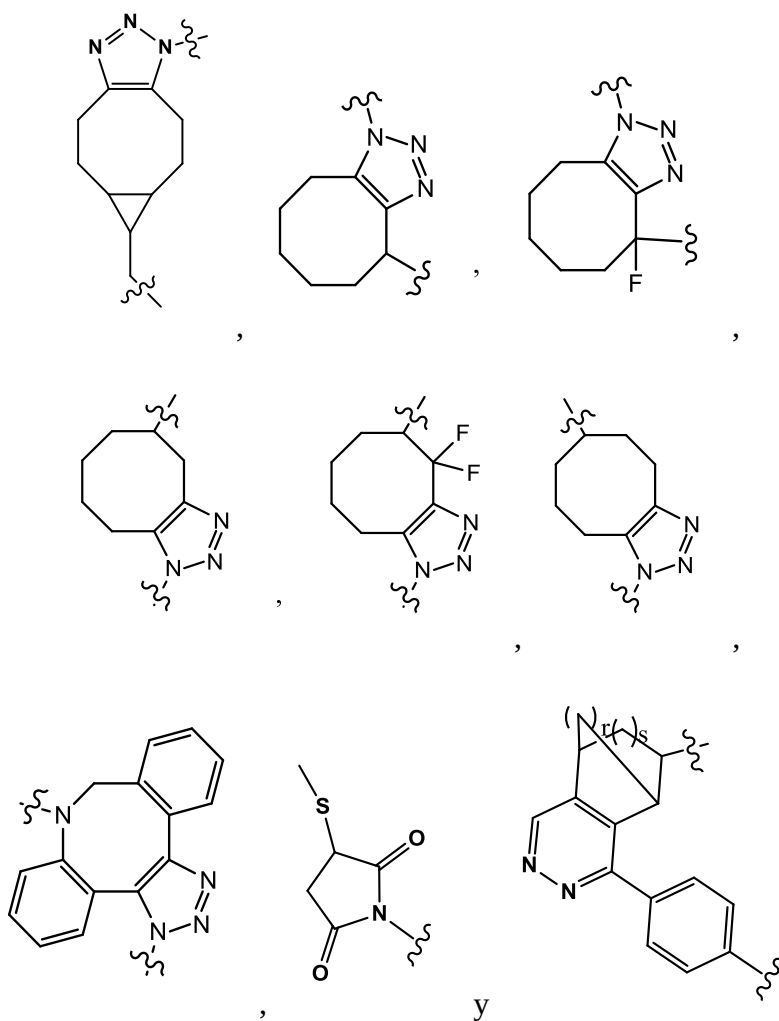
o una amida, éster o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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:

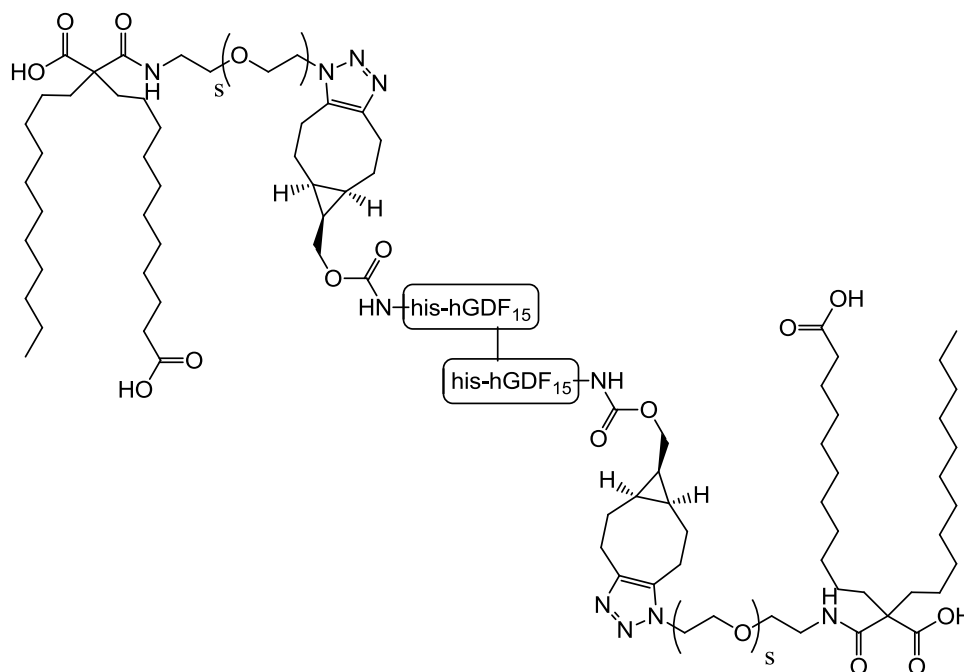


en donde r es un entero de 0 a 2, y s es un entero de 0 a 3; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

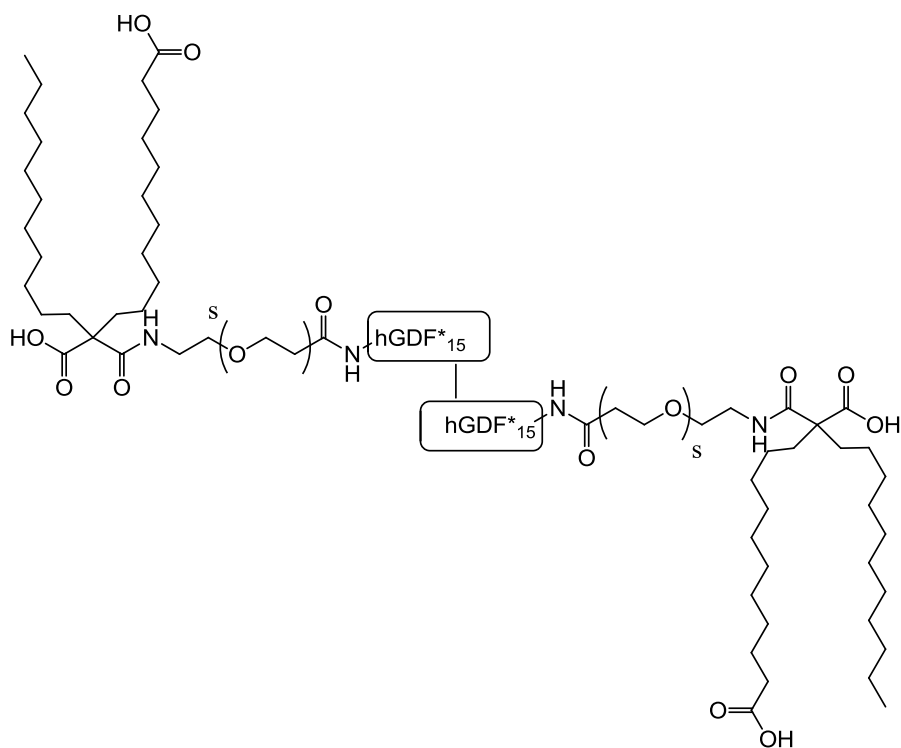
6. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el enlazador comprende uno o más aminoácidos independientemente seleccionados a partir de histidina, metionina, alanina, glutamina, asparagina y glicina; o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable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

7. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la biomolécula es un péptido, polipéptido o proteína.

8. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la fracción de ácido graso está conjugada al extremo N-terminal del péptido, polipéptido o proteína a través de un enlazador.
9. 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.
10. 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:

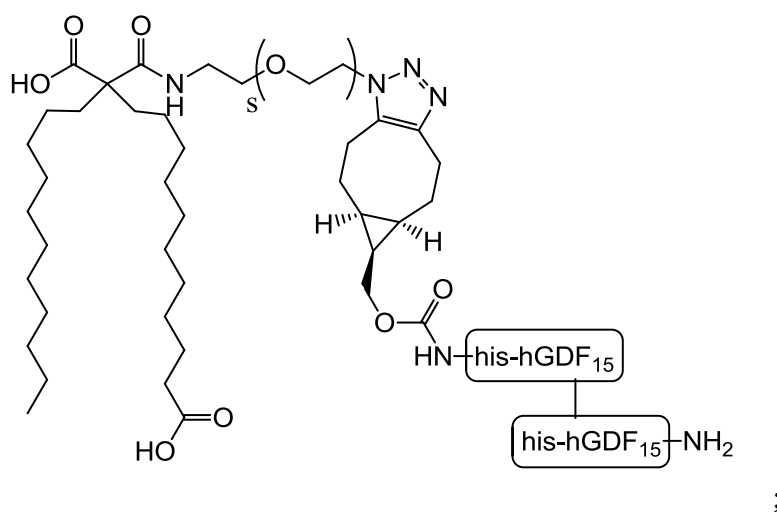


FÓRMULA C;

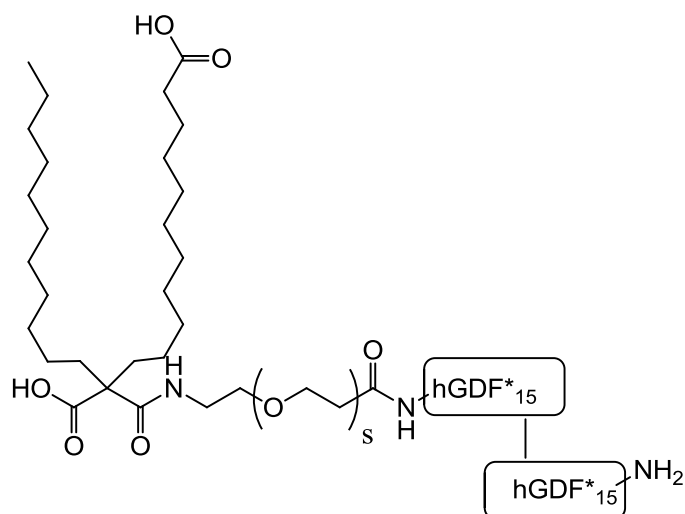


FÓRMULA D;

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 terminal 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

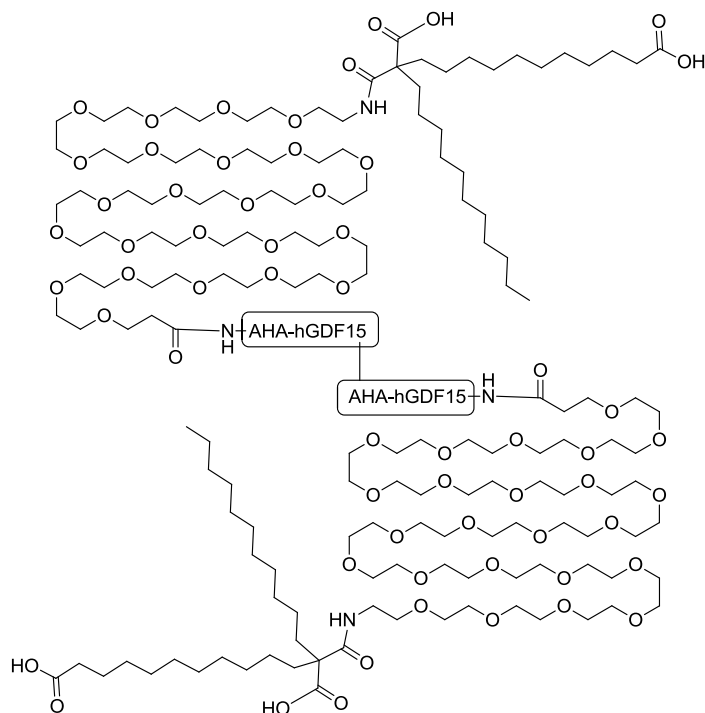
en donde his-hGDF15 es hGDF15, en donde se ha agregado una marca que comprende de 1 a 6 aminoácidos de histidina y opcionalmente 1 o 2 aminoácidos de metionina, en el término-N de hGDF15; y s es un entero de entre 20 y 30; y

en donde la línea entre las 2 unidades monoméricas de his-hDGf15 o las 2 unidades monoméricas de hGDF15* representa un enlace de disulfuro.

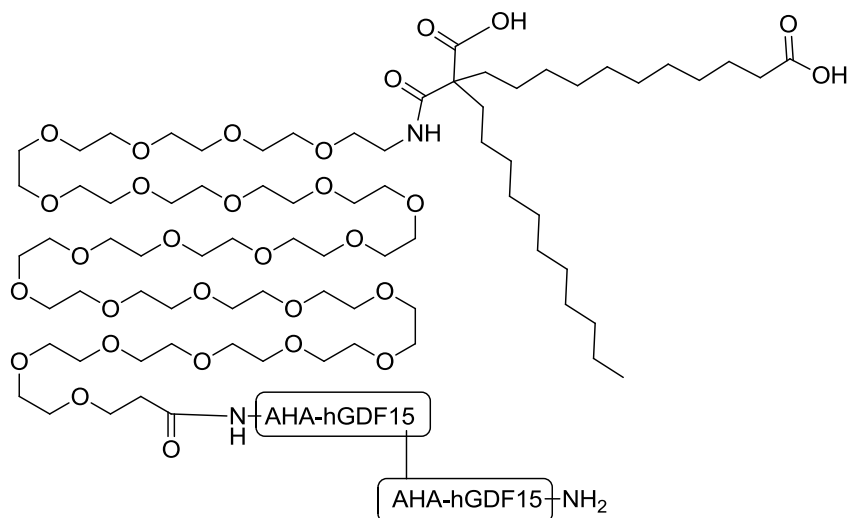
11. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la biomolécula es MH(199-308)hGDF15, MHA(200-308)hGDF15, AHA(200-308)hGDF15, AH(199-308)GDF15, MHHHHHHM-hGDF15 o MHHHHHHH-hGDF15; o un dímero del mismo.

12. Un conjugado de acuerdo con la Reivindicación 10 o 11, en donde la biomolécula

enlazada a un ácido graso por medio de un enlazador es de la fórmula G o de la fórmula H:



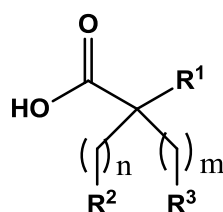
FÓRMULA G;



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.

13. Una mezcla que contiene el conjugado 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 1 a 12, 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.
15. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, 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.
16. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12; o una mezcla de conjugados de acuerdo con la Reivindicación 13, o una amida, un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
17. 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.

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 18, seleccionado a partir del grupo que consiste en:

