

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

5 X - La - F

en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a continuación:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

15 en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA), o tirosina (Tyr, Y);

Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico o ácido aminoisobutírico (Aib);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);

20 Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

25 Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);

Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M), o tirosina (Tyr, Y);

Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G) o ácido glutámico (Glu, E);

5 Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K);

Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H);

10 Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

15 Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), o metionina (Met, M);

20 Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N), o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E), o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K), o histidina (His, H), o está ausente; y

25 R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-

SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente;

en la que:

m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y

5 n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente,

L es un conector polietilén glicol;

y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

10 2. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

en la que,

15 X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a continuación:

20 Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA), o tirosina (Tyr, Y);

25 Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico, o ácido aminoisobutírico (Aib);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);

Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

5 Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);

Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M) o tirosina (Tyr, Y);

10 Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);

Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C) o lisina (Lys, K);

15 Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), o histidina (His, H);

Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q), o arginina (Arg, R);

20 Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C), o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E);

25 Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), o metionina (Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N), o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E), o histidina (His, H);

5 Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K), o histidina (His, H); y

R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente;

10 en la que:

m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y

n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente,

L es un conector polietiléniglico;

y

15 F es una región Fc de inmunoglobulina.

3. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X - La - F

20 en la que,

X es un péptido que tiene actividades agonistas en un receptor del glucagón, un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y un receptor polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula general I a

25 continuación:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

en el que, en la Fórmula General 1,

5 Xaa1 es tirosina (Tyr, Y);

Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico, o ácido aminoisobutírico (Aib);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);

Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

10 Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);

15 Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M), o tirosina (Tyr, Y);

Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);

20 Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C), o lisina (Lys, K);

Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), o histidina (His, H);

Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), o valina (Val, V);

25 Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q), o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L),
cisteína (Cys, C), o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C),
5 asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D), o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K), o metionina
(Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina
(Asn, N), o ácido aspártico (Asp, D);

10 Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina
(Thr, T), ácido glutámico (Glu, E), o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K), o histidina
(His, H), o está ausente; y

R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-
15 SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está
ausente;

en la que:

m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y

n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente,

20 L es un conector polietilén glicol;

y

F es una región Fc de inmunoglobulina.

4. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:
[Fórmula Química 1]
X - La - F
en la que,
- 5 X es SEQ ID NO: 12:
L es un conector polietilén glicol;
y
F es una región Fc de inmunoglobulina.
- 10 5. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3
en el que Xaa14 es leucina tirosina o metionina; y
Xaa15 es cisteína, ácido aspártico, o leucina.
- 15 6. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que, en la Fórmula General 1,
Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico, o Aib;
Xaa7 es treonina,
Xaa10 es tirosina, cisteína, o valina;
Xaa12 es lisina o isoleucina;
- 20 Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina, o cisteína;
Xaa14 es leucina, tirosina, o metionina;
Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico, o ácido aspártico;
Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico, o
lisina;
- 25 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, valina, o cisteína;

Xaa20 es lisina, arginina, o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, glutamina, leucina, cisteína, o ácido aspártico;

5 Xaa23 es isoleucina valina;

Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, ácido glutámico, o ácido aspártico; y

Xaa27 es leucina o lisina.

10 7. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido representada por la Fórmula General 2 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-
Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-
15 Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31- Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-
Xaa40 (Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)

en el que, en la Fórmula General 2,

Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina, o tirosina;

Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico, o Aib;

20 Xaa10 es tirosina o cisteína;

Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina, o cisteína;

Xaa14 es leucina, metionina, o tirosina;

Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico, o leucina;

Xaa16 es glicina, ácido glutámico, o serina;

25 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína, o

lisina;

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína, o valina;

Xaa20 es lisina, glutamina, o arginina;

5 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina, o ácido aspártico;

Xaa23 es isoleucina valina;

Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, o ácido glutámico;

Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico;

10 Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína, o histidina;

Xaa30 es cisteína, glicina, lisina, o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

Xaa40 es cisteína o está ausente.

15 8. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico, o Aib;

Xaa7 es treonina;

Xaa10 es tirosina, cisteína, o valina;

20 Xaa12 es lisina o isoleucina;

Xaa13 es tirosina, alanina, o cisteína;

Xaa14 es leucina o metionina;

Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;

Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, o lisina;

25 Xaa18 es alanina, arginina, o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, o cisteína;

Xaa20 es lisina o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, cisteína, o ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

5 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico; y
Xaa27 es leucina o lisina.

9. El conjugado de la reivindicación 7,
en el que, en la Fórmula General 2,

10 Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína;

Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;

Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína, o lisina;

Xaa18 es alanina, arginina, o histidina;

Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, o ácido aspártico;

15 Xaa23 es isoleucina valina;

Xaa24 es cisteína, glutamina, o asparagina;

Xaa28 es cisteína, asparagina, o ácido aspártico;

Xaa29 es glutamina, cisteína, o histidina; y

Xaa30 es cisteína, lisina, o histidina.

20

10. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa7 es treonina;

25 Xaa10 es tirosina o cisteína;

- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- Xaa13 es tirosina, alanina, o cisteína;
- Xaa14 es leucina o metionina;
- Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
- 5 Xaa16 es ácido glutámico;
- Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína, o lisina;
- Xaa18 es alanina, arginina, o histidina;
- Xaa19 es alanina, glutamina, o cisteína;
- Xaa20 es lisina o glutamina;
- 10 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
- Xaa23 es valina;
- Xaa24 es glutamina, asparagina, o ácido aspártico;
- Xaa27 es leucina; y
- Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina, o ácido aspártico.
- 15
11. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
- en el que, en la Fórmula General 1,
- Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
- Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
- 20 Xaa3 es glutamina;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina;
- Xaa12 es isoleucina;
- Xaa13 es alanina o cisteína;
- 25 Xaa14 es metionina;

- Xaa15 es ácido aspártico;
 Xaa16 es ácido glutámico;
 Xaa17 es isoleucina o lisina;
 Xaa18 es alanina o histidina;
 5 Xaa19 es glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina;
 Xaa21 es ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
 Xaa24 es asparagina;
 10 Xaa27 es leucina;
 Xaa28 es alanina o asparagina;
 Xaa29 es glutamina o treonina; y
 Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.
- 15 12. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3,
 en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido
 representada por la Fórmula General 3 a continuación:
 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-
 Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-
 20 Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula
 General 3, SEQ ID NO: 105)
 en el que, en la Fórmula General 3,
 Xaa1 es histidina o tirosina;
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
 25 Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína;

Xaa17 es arginina, cisteína, o lisina;

Xaa18 es alanina o arginina;

Xaa19 es alanina o cisteína;

Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;

5 Xaa24 es glutamina o asparagina;

Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;

Xaa29 es cisteína, histidina, o glutamina;

Xaa30 es cisteína o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

10 Xaa40 es cisteína o está ausente.

13. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R1 es cisteína, GKKNWVKHNIT (SEQ ID NO: 106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111),
 15 PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116), o PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117), o está ausente.

20 14. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el aminoácido 16 y el aminoácido 20 del extremo N-terminal juntos forman un anillo.

15. El conjugado de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un péptido
 25 que comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que

consiste en SEQ ID NOS: 1 a 102.

16. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que F se selecciona del grupo que consiste en un polímero, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de los mismos, un material de unión de albúmina, un polímero de unidades de repetición de secuencias de aminoácido particulares, un anticuerpo, un fragmento del anticuerpo, un material de unión del FcRn, un tejido conjuntivo *in vivo*, un nucleótido, fibronectina, transferrina, un sacárido, heparina, y elastina.
17. El conjugado de la reivindicación 16, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.
18. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que F es una región Fc de inmunoglobulina.
19. El conjugado de la reivindicación 18, en el que F es una región Fc IgG.
20. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es un péptido, ácido graso, un sacárido, un polímero, un compuesto de peso molecular bajo, un nucleótido, y una combinación de los mismos.

21. El conjugado de la reivindicación 20, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, propilenglicol, un copolímero de propilenglicol - etilenglicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, polivinil éter etílico, un polímero biodegradable, un polímero lípido, quitinas, ácido hialurónico, un oligonucleótido y una combinación de los mismos.

22. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que L es polietilenglicol.

23. Un conjugado representado por la fórmula química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

15 X - La - F

donde,

X es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 a 20, 25 a 41, 44 a 61, 63, 65, 73, 74, 78 a 94;

L es un conector polietiléniglicol, y

20 F es una region Fc de inmunoglobulina.

24. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

25 X - La - F

donde,

X es SEQ ID NO: 31;

L es un conector polietilénlglico; y

F es una region Fc de inmunoglobulina.