

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

10 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), en el que, en la Fórmula General 1,

15

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

Xaa2 es 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);

20

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);

25

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);

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);
- 5 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);
- 10 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);
- 15 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
- 20 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
- n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente,
- 25 L es un conector polietilén-glicol;
- a es 1, y
- F es una región Fc de inmunoglobulina, y
- donde la region Fc de inmunoglobulina está en forma dimérica y una molécula de X está covalentemente unida a una region Fc de la forma

dimérica a través del conector polietilenglicol.

2. El conjugado de la reivindicación 1, en el que X es SEQ ID NO: 12.
- 5 3. El conjugado de las reivindicación 1, en el que Xaa15 es cisteína, ácido aspártico, o leucina.
4. El conjugado de las reivindicación 1, en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es α -metil-glutámico, o Aib;
 10 Xaa7 es treonina,
 Xaa10 es tirosina, cisteína, o valina;
 Xaa12 es lisina o isoleucina;
 y
 Xaa27 es leucina o lisina.
- 15 5. Un conjugado representado por la Fórmula Química 1 a continuación:

[Fórmula Química 1]

X -La -F

 en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido
 20 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-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
 25 General 2,
 Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina, o tirosina;
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico, o Aib;
 Xaa10 es tirosina o cisteína;
 Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina, o cisteína;
 30 Xaa14 es leucina, metionina, o tirosina;

- Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico, o leucina;
 Xaa16 es glicina, ácido glutámico, o serina;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína, o lisina;
- 5 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina, o histidina;
 Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína, o valina;
 Xaa20 es lisina, glutamina, o arginina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina, o ácido aspártico;
- 10 Xaa23 es isoleucina valina;
 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, o ácido glutámico;
 Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico;
 Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína, o histidina;
- 15 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina, o histidina;
 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente,
- L es un conector polietilénglicol,
 a es 1, y
- 20 F es una región Fc de inmunoglobulina,
 donde la region Fc de inmunoglobulina está en forma dimérica y una molécula de X está covalentemente unida a una region Fc de la forma dimérica a través del conector polietilénglicol.
- 25 6. El conjugado de las reivindicación 1, en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico, o Aib;
 Xaa7 es treonina;
 Xaa10 es tirosina, cisteína, o valina;
 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;
 5 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;
 10 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina, o ácido aspártico; y
 Xaa27 es leucina o lisina.
7. El conjugado de la reivindicación 5, en el que, en la Fórmula General 2,
 Xaa13 es alanina, tirosina, o cisteína;
 15 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;
 Xaa23 es isoleucina valina;
 20 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.
- 25 8. El conjugado de las reivindicación 1, en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa7 es treonina;
 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;
 Xaa16 es ácido glutámico;
 5 Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
 Xaa19 es alanina, glutamina, o cisteína;
 Xaa20 es lisina o glutamina;
 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
 10 Xaa23 es valina;
 Xaa24 es glutamina, asparagina, o ácido aspártico;
 Xaa27 es leucina; y
 Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina, o ácido aspártico.
- 15 9. El conjugado de la reivindicación 1, en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa3 es glutamina;
 Xaa7 es treonina;
 20 Xaa10 es tirosina;
 Xaa12 es isoleucina;
 Xaa13 es alanina o cisteína;
 Xaa14 es metionina;
 Xaa15 es ácido aspártico;
 25 Xaa16 es ácido glutámico;
 Xaa17 es isoleucina o lisina;
 Xaa18 es alanina o histidina;
 Xaa19 es glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina;

Xaa21 es ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

Xaa24 es asparagina;

Xaa27 es leucina;

5 Xaa28 es alanina o asparagina;

Xaa29 es glutamina o treonina; y

Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.

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

10 [Fórmula Química 1]

X-La-F

en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido representada por la Fórmula General 3 a continuación:

15 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-
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;

20 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;

25 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

Xaa40 es cisteína o está ausente,

L es un conector polietilenglicol,

a es 1, y

F es una región Fc de inmunoglobulina,

5 donde la region Fc de inmunoglobulina está en forma dimérica y una
molécula de X está covalentemente unida a una region Fc de la forma
dimérica a través del conector polietilenglicol.

11. El conjugado de las reivindicación 1, en el que R1 es cisteína,
10 GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109),
GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111),
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
15 ausente.

12. El conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en las
Fórmulas Generales 1 a 3, el aminoácido 16 y el aminoácido 20 del extremo N-
terminal juntos forman un anillo.

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

[Fórmula química 1]

X-La-F

en el que X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido
25 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 1 a 11 y 13 a 102;

L es un conector polietilenglicol,

a es 1 y

F es una región Fc de inmunoglobulina,

30 donde la region Fc de inmunoglobulina está en forma dimérica y una
molécula de X está covalentemente unida a una region Fc de la forma

dimérica a través del conector polietilén glicol.

14. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que F es una región Fc IgG.

5

15. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 13, donde X es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 a 11, 13 a 20, 25 a 41, 44 a 61, 63, 65, 73, 74, 78 a 94.

10 16. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 13, donde X es SEQ ID NO: 31.

15 17. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 13, donde X es un péptido que comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 21, 22, 27, 30 a 32, 34, 36, 37, 42, 43, 50 a 56, 58, 64 a 80, 83, 86, 91, 93, 96 a 102.