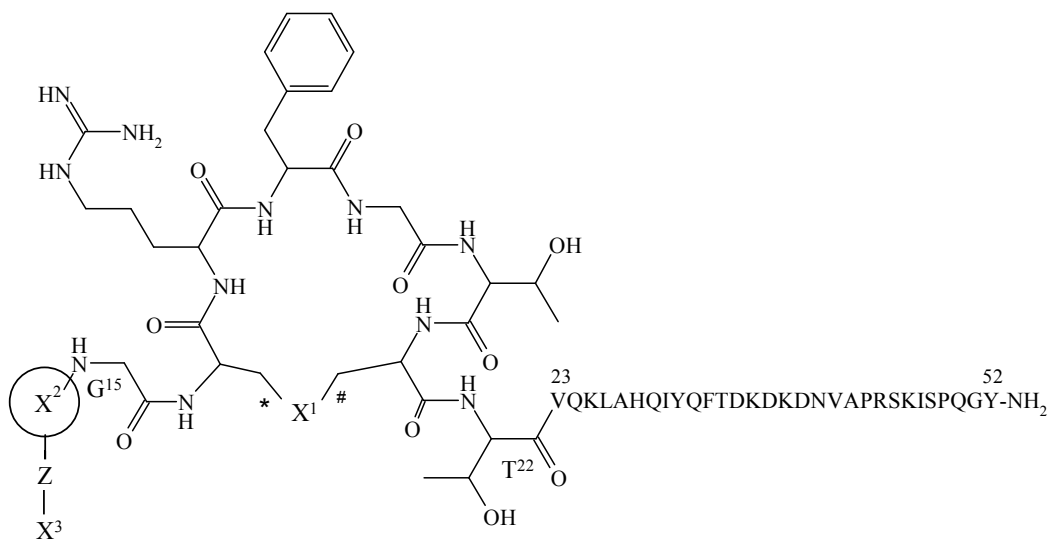


Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde X¹ se selecciona del grupo que consiste en

-(CH₂)_{m1}-S-[#], donde m1 es 0-6; [#]-(CH₂)_{m2}-S-, donde m2 es 0-6;

*-(CH₂)_{m3}-[#], donde m3 es 1-8;

*-(CH₂)_{m4}-(CH₂=CH₂)-(CH₂)_{n1}-[#], donde m4 es 0-6, n1 es 0-6, con la condición de que m4+n1=0-6;

*-(CH₂)_{m5}-(CH≡CH)-(CH₂)_{n2}-[#], donde m5 es 0-6, y n2 es 0-6, con la condición de que m5+n2=0-6;

-(CH₂)_{m6}-CO-NH-(CH₂)_{n3}-[#], donde m6 es 0-4, y n3 es 0-4, con la condición de que m6+n3=0-6; [#]-(CH₂)_{m7}-CO-NH-(CH₂)_{n4}-, donde m7 es 0-4, y n4 es 0-4, con la condición de que m7+n4=0-6;

$^*\text{--SO--(CH}_2\text{)}_{m8}\text{--}^\#$, donde m8 es 0–6; $^\#\text{--SO--(CH}_2\text{)}_{m9}\text{--}^*$, donde m9 es 0–6;

$^*\text{--SO}_2\text{--(CH}_2\text{)}_{m10}\text{--}^\#$, donde m10 es 0–6; $^\#\text{--SO}_2\text{--(CH}_2\text{)}_{m11}\text{--}^*$, donde m11 es 0–6;

$^*\text{--heteroarilo de 5–6 miembros--}^\#$;

$^*\text{--O--(CH}_2\text{)}_{m12}\text{--}^\#$, donde m12 es 0–6; $^\#\text{--O--(CH}_2\text{)}_{m13}\text{--}^*$, donde m13 es 0–6;

$^*\text{--CH}_2\text{--S--(CH}_2\text{)}_{m14}\text{--}^\#$, donde m14 es 0–6; $^\#\text{--CH}_2\text{--S--(CH}_2\text{)}_{m15}\text{--}^*$, donde m15 es 0–6;

$^*\text{--CH}_2\text{--O--(CH}_2\text{)}_{m16}\text{--}^\#$, donde m16 es 0–6; $^\#\text{--CH}_2\text{--O--(CH}_2\text{)}_{m17}\text{--}^*$, donde m17 es 0–6;

$^*\text{--(CH}_2\text{)}_{m18}\text{--NH--CO--CH}_2\text{--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n5}\text{--}^\#$, donde m18 es 0–3, y n5 es 0 o 1, con la condición de que $m18+n5= 0\text{--}3$; $^\#\text{--(CH}_2\text{)}_{m19}\text{--NH--CO--CH}_2\text{--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n6}\text{--}^*$, donde m19 es 0–3, y n6 es 0 o 1, con la condición de que $m19+n6= 0\text{--}3$;

$^*\text{--(CH}_2\text{)}_{m20}\text{--NH--CO--CH(CH}_3\text{)--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n7}\text{--}^\#$, donde m20 es 0–3, y n7 es 0 o 1, con la condición de que $m20+n7= 0\text{--}3$; $^\#\text{--(CH}_2\text{)}_{m21}\text{--NH--CO--CH(CH}_3\text{)--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n8}\text{--}^*$, donde m21 es 0–3, y n8 es 0 o 1, con la condición de que $m21+n8= 0\text{--}3$;

$^*\text{--(CH}_2\text{)}_{m22}\text{--NH--CO--CH(CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{)--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n9}\text{--}^\#$, donde m22 es 0–3, y n9 es 0 o 1, con la condición de que $m22+n9= 0\text{--}3$; $^\#\text{--(CH}_2\text{)}_{m23}\text{--NH--CO--CH(CH}_2\text{--C(CH}_3\text{)}_2\text{)--NH--CO--(CH}_2\text{)}_{n10}\text{--}^*$, donde m23 es 0–3, y n10 es 0 o 1, con la condición de que $m23+n10= 0\text{--}3$;

$^*-(CH_2)_{m24}-NH-CO-CH(CH(CH_3)C_2H_5)-NH-CO-(CH_2)_{n11}-^{\#}$, donde $m24$ es 0–3, y $n11$ es 0 o 1, con la condición de que $m24+n11=0-3$; $^{\#}-(CH_2)_{m25}-NH-CO-CH(CH(CH_3)C_2H_5)-NH-CO-(CH_2)_{n12}-^*$, donde $m25$ es 0–3, y $n12$ es 0 o 1, con la condición de que $m25+n12=0-3$;

$^*-(CH_2)_{m26}-NH-CO-CH(CH_2(C_6H_5))-NH-CO-(CH_2)_{n13}-^{\#}$, donde $m26$ es 0–3, y $n13$ es 0 o 1, con la condición de que $m26+n13=0-3$; $^{\#}-(CH_2)_{m27}-NH-CO-CH(CH_2(C_6H_5))-NH-CO-(CH_2)_{n14}-^*$, donde $m27$ es 0–3, y $n14$ es 0 o 1, con la condición de que $m27+n14=0-3$;

$^*-(CH_2)_{m28}-NH-CO-(CH_2)_3-NH-CO-(CH_2)_{n15}-^{\#}$, donde $m28$ es 0 o 1, y $n15$ es 0 o 1, con la condición de que $m28+n15=0-1$; $^{\#}-(CH_2)_{m29}-NH-CO-(CH_2)_3-NH-CO-(CH_2)_{n16}-^*$, donde $m29$ es 0 o 1, y $n16$ es 0 o 1, con la condición de que $m29+n16=0-1$;

$^*-(CH_2)_{m30}-NH-CO-NH-(CH_2)_{n17}-^{\#}$, donde $m30$ es 0–5, y $n17$ es 0–5, con la condición de que $m30+n17=0-5$; $^{\#}-(CH_2)_{m31}-NH-CO-NH-(CH_2)_{n18}-^*$, donde $m31$ es 0–5, y $n18$ es 0–5, con la condición de que $m31+n18=0-5$;

$^*-(CH_2)_{m32}-O-CO-NH-(CH_2)_{n19}-^{\#}$, donde $m32$ es 0–5, y $n19$ es 0–5, con la condición de que $m32+n19=0-5$; $^{\#}-(CH_2)_{m33}-O-CO-NH-(CH_2)_{n20}-^*$, donde $m33$ es 0–5, y $n20$ es 0–5, con la condición de que $m33+n20=0-5$;

$^*-(CH_2)_{m34}-O-CO-O-(CH_2)_{n21}-^{\#}$, donde $m34$ es 0–5, y $n21$ es 0–5, con la condición de que $m34+n21=0-5$;

$^*-(CH_2)_{m35}-NH-CO-(CH_2)_{n22}-NH-(CH_2)_{p1}-$, donde $m35$ es 0–4, $n22$ es 0–4, y $p1$ es 0–4, con la condición de que $m35+n22+p1=0-4$; y

$^*-(\text{CH}_2)_{m36}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}=\text{CH})-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n23}-^{\#}$, donde $m36$ es 0–2, y $n23$ es 0–2, con la condición de que $m36+n23=0-2$;

donde * y $^{\#}$ reflejan donde X^1 está unido dentro de la estructura anular; y

X^2 está ausente, es hidrógeno, o es un aminoácido o secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en G^{14} , K^{14} , F^{14} , SEC ID NO:1 [$Y^1\text{RQSMNNFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:2 [$R^2\text{QSMNNFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:3 [$Q^3\text{SMNNFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:4 [$S^4\text{MNNFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:5 [$M^5\text{NNFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:6 [$N^6\text{NFQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:7 [$N^7\text{FQGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:8 [$F^8\text{QGLRSF}^{14}$], SEC ID NO:9 [$Q^9\text{GLRSF}^{14}$], SEC ID NO:10 [$G^{10}\text{LRSF}^{14}$], SEC ID NO:11 [$L^{11}\text{RSF}^{14}$], SEC ID NO:12 [$R^{12}\text{SF}^{14}$], y SEC ID NO:13 [$S^{13}\text{F}^{14}$], el cual está ligado covalentemente mediante un enlace amida al extremo N terminal G^{15} de la secuencia de aminoácidos de fórmula (I), donde cualquier aminoácido de X^2 puede ser reemplazado opcionalmente por un aminoácido natural o no natural;

donde A es L-Alanina; R es L-Arginina; N es L-Asparagina; D es ácido L-aspartico; Q es L-Glutamina; G es L-Glicina; H es L-Histidina; I es L-Isoleucina; L es L-Leucina; K es L-Lisina; M es L-Metionina; F es L-Fenilalanina; P es L-Prolina; S es L-Serina; T es L-Treonina; Y es L-Tirosina; V es L-Valina;

donde la numeración de aminoácidos en la fórmula (I) y en la definición de X^2 se refiere a la secuencia de ADM humana correspondiente;

X^3 está ausente o es un resto heterólogo el cual está ligado covalentemente al extremo N-terminal o a un grupo funcional de la cadena lateral de cualquier aminoácido de X^2 , al extremo N-terminal de G^{15} o a Z;

Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de cualquier aminoácido de X^2 o de G^{15} y X^3 o entre un grupo funcional de la cadena lateral de cualquier aminoácido de X^2 y X^3

donde si X^3 está ausente, entonces

Z también está ausente y X^2 es hidrógeno o es un aminoácido o secuencia de aminoácidos según lo definido anteriormente;

donde si X^3 es un resto heterólogo, entonces

X^2 está ausente o es un aminoácido o secuencia de aminoácidos según lo definido anteriormente; Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de cualquier aminoácido de X^2 o de G^{15} y X^3 o entre un grupo funcional de la cadena lateral de cualquier aminoácido de X^2 y X^3 ;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en

$^*-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{S}^\#$, donde $m1$ es 0–6; $^\#-(\text{CH}_2)_{m2}-\text{S}^*$, donde $m2$ es 0–6;

$^*-(\text{CH}_2)_{m3}-^\#$, donde $m3$ es 1–8;

$^*-(\text{CH}_2)_{m6}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n3}-^\#$, donde $m6$ es 0–4, y $n3$ es 0–4, con la condición de que $m6+n3=0-6$; $^\#-(\text{CH}_2)_{m7}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n4}-^*$, donde $m7$ es 0–4, y $n4$ es 0–4, con la condición de que $m7+n4=0-6$;

X^2 es G^{14} o K^{14} , el cual está ligado covalentemente mediante un enlace amida al extremo N terminal G^{15} del compuesto de fórmula (I);

X^3 está ausente o es un resto heterólogo el cual está ligado covalentemente al extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} o a un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} , o a Z;

Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} y X^3 , o entre un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} y X^3 ;

donde si X^3 está ausente, entonces Z también está ausente;

donde si X^3 es un resto heterólogo, entonces Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} y X^3 , o entre un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} y X^3 ;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde X^3 es un resto heterólogo seleccionado del grupo que consiste en un

polímero, una Fc, un ligando de unión al FcRh, albúmina y un ligando de unión a albúmina; y

X^1 , X^2 , y Z son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, donde X^3 es un polímero y el polímero se selecciona del grupo que consiste en ácidos carboxílicos C_3 – C_{100} lineales o ramificados, preferentemente ácidos carboxílicos C_4 – C_{30} , opcionalmente sustituidos con halo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, sulfato, o fosfato, y los cuales pueden estar saturados, o mono- o di-insaturados, un resto PEG, un resto PPG, un resto PAS y un resto HES; y

X^1 , X^2 , y Z son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido araquídico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido ceroplástico, ácido cerótico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido elaídico, ácido

enántico, ácido erúxico, ácido gédico, ácido henatriacontílico, ácido heneicosílico, ácido heptacosílico, ácido hexatriacontílico, ácido laceroico, ácido láurico, ácido lignocérico, ácido linoelaídico, ácido linoleico, ácido margárico, ácido melísico, ácido montánico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido nonacosílico, ácido nonadecílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido pantoténico, ácido pelargónico, ácido pentacosílico, ácido pentadecílico, ácido sílico, ácido sapiénico, ácido esteárico, ácido tricosílico, ácido tridecílico, ácido undecílico, ácido vaccénico, ácido valérico, ácido α -linolénico y los derivados de los mismos; y

X^1 , X^2 , y Z son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Z está ausente y X^1 , X^2 , y X^3 son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Z es un ligante escindible de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y X^1 , X^2 , y X^3 son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto es adicionalmente modificado mediante N-metilación de por lo menos un enlace amida; y

X^1 , X^2 , X^3 , y Z son según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde

X^1 se selecciona del grupo que consiste en $^{*}-(CH_2)_{m1}-S-^{\#}$, donde $m1$ es 0-4; $^{\#}-(CH_2)_{m2}-S-^{*}$, donde $m2$ es 0-4; $^{*}-(CH_2)_{m6}-CO-NH-(CH_2)_{n3}-^{\#}$, donde $m6$ es 0-4, y $n3$ es 0-4, con la condición de que $m6+n3=0-6$;

X^2 es G^{14} o K^{14} , el cual está ligado covalentemente mediante un enlace amida al extremo N terminal G^{15} del compuesto de fórmula (I);

X^3 está ausente o es un resto heterólogo el cual está ligado covalentemente al extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} o a un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} , o a Z;

Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} y X^3 , o entre un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} y X^3 ;

donde si X^3 está ausente, entonces Z también está ausente;

donde si X^3 es un resto heterólogo, entonces Z está ausente o es un ligante escindible unido covalentemente entre el extremo N-terminal de G^{14} o K^{14} y X^3 , o entre un grupo funcional de la cadena lateral de K^{14} y X^3 ;

o una sal fisiológicamente aceptable, un solvato o un solvato de una sal de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para utilizar en un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, edematosos y/o inflamatorios.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para utilizar en un método para el tratamiento y/o prevención de la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica (congestiva), enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y/o hemorrágico, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad oclusiva arterial periférica, pre-eclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, edema pulmonar agudo y/o crónico, alveolitis alérgica y/o neumonitis debido a la inhalación de partículas y polvo orgánico de origen fúngico, actinomicético u otro

origen, y/o bronquitis química aguda, edema pulmonar químico agudo y/o crónico, edema pulmonar neurogénico, manifestaciones pulmonares agudas y/o crónicas como consecuencia de la radiación, trastornos pulmonares intersticiales agudos y/o crónicos, daño pulmonar agudo/síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ALI/ARDS) en adulto o niño incluyendo en el recién nacido, ALI/ARDS secundario a neumonía y sepsis, neumonía por aspiración y ALI/ARDS secundario a aspiración, ALI/ARDS secundario a inhalación de gases de humo, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI), ALI/ARDS y/o insuficiencia pulmonar aguda luego de cirugía, traumatismo y/o quemaduras, y/o lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI), lesión pulmonar tras aspiración de meconio, fibrosis pulmonar, mal de montaña, enfermedades renales crónicas, glomerulonefritis, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, linfedema, enfermedad intestinal inflamatoria, sepsis, choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de origen no infeccioso, choque anafiláctico, enfermedad intestinal inflamatoria, urticaria y/o trastornos oculares edematosos o trastornos oculares asociados con función vascular alterada, incluyendo, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, en particular edema macular diabético (DME), edema subretiniano y edema intrarretiniano.

12. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

13. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de angiotensina, agonistas de receptores beta-2, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), agonistas de los receptores glucocorticoides, diuréticos, enzima 2 convertidora de angiotensina recombinante, ácido acetilsalicílico, péptidos natriuréticos y derivados de los mismos, e inhibidores de la neprilisina.
14. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, edematosos y/o inflamatorios.
15. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares, edematosos y/o inflamatorios en seres humanos o en animales que utiliza una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un medicamento de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.