

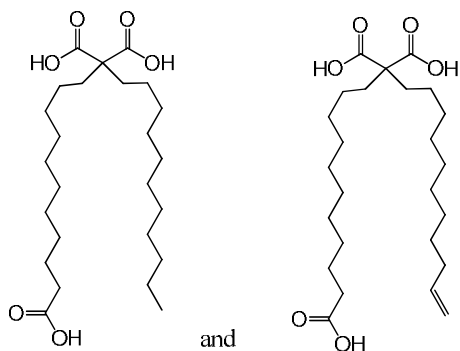
REIVINDICACIONES

1. Un conjugado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

a. Un péptido agonista de APJ que tiene la siguiente fórmula (I):

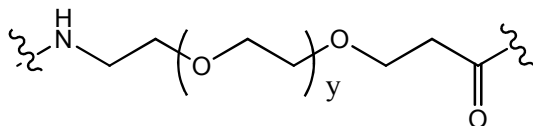
5 Q-R-P-R-L-C*-H-K-G-P-(Nie)-C*-F (I), o una amida o éster del mismo; en el que los dos aminoácidos de cisteína marcados con "*" forman un enlace disulfuro entre las funciones tiol de su cadena lateral; y

b. un ácido graso seleccionado de:



en el que dicho ácido graso está unido covalentemente al extremo N-terminal del péptido a través de una de sus funciones de ácido carboxílico, opcionalmente a través de un enlazador polietilenglicol.

15 2. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el enlazador de polietilenglicol (PEG) está presente y es de Fórmula (III):

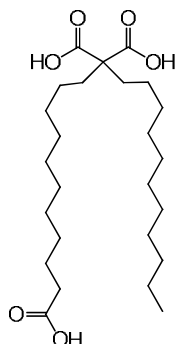


(III) donde y es 1-30, donde la función carbonilo del enlazador de PEG forma un enlace amida con la funcionalidad amino en el extremo N-terminal del péptido de Fórmula (I) y donde la funcionalidad amino del enlazador de PEG forma un enlace amida con una de las funciones de ácido carboxílico del ácido graso.

20

3. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el enlazador de polietilenglicol (PEG) es de Fórmula (III) e y es 2 a 25:

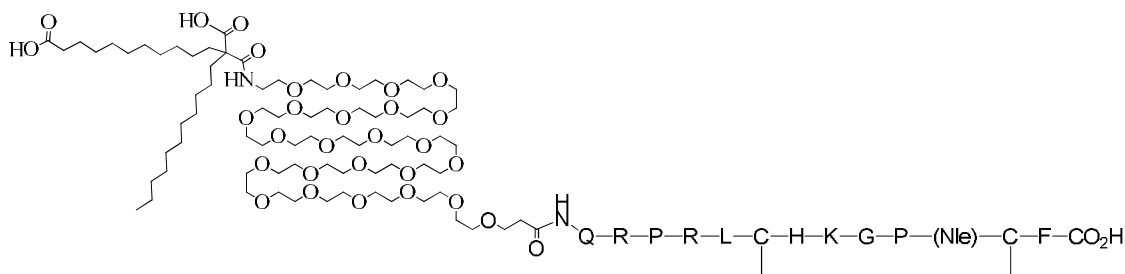
4. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido
5 graso es

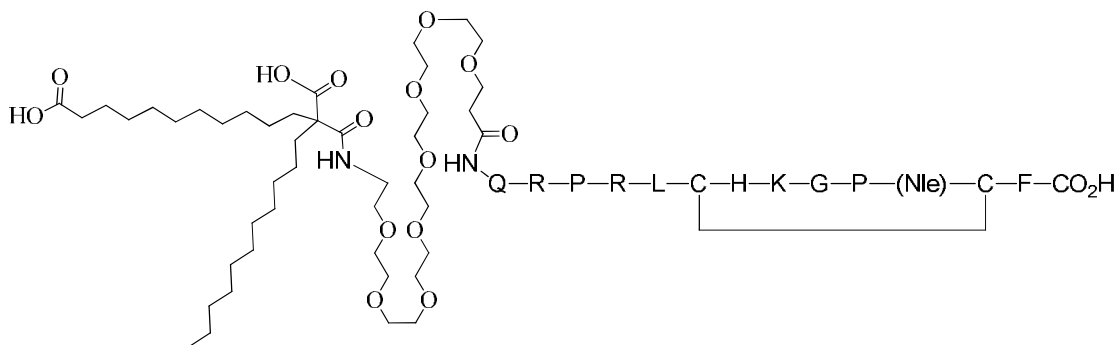


5. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido
graso se conecta a la función amino del enlazador de PEG, o a la función amino del extremo
10 N-terminal del péptido si el enlazador de PEG no está presente, mediante una de sus
funciones terminales de ácido carboxílico.

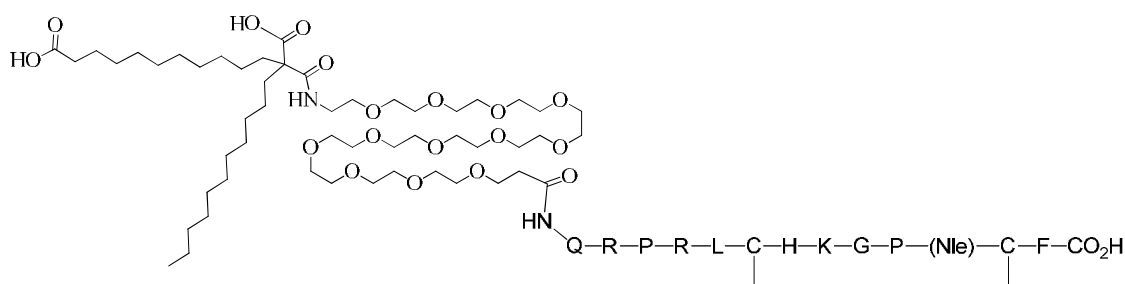
6. El conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido graso
se conecta a la función amino del enlazador de PEG, o a la función amino del péptido si el
15 enlazador de PEG no está presente, mediante su función terminal de ácido carboxílico.

7. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:

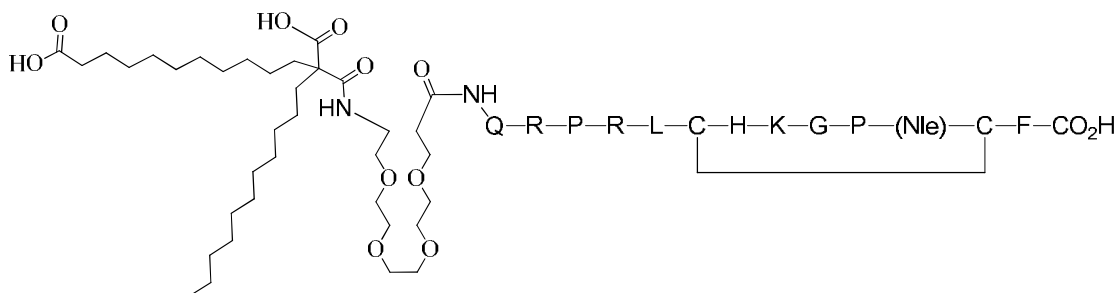




;



; y



5

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno que responde al agonismo del receptor APJ, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de la reivindicación 8, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de entre insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), insuficiencia cardíaca crónica,

hipertensión pulmonar, fibrilación atrial, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular, aterosclerosis, hipertensión, restenosis, enfermedades isquémicas cardiovasculares, cardiomiopatía, fibrosis cardíaca, arritmias, retención de agua, diabetes (incluyendo diabetes gestacional), obesidad, enfermedad arterial periférica, accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, lesiones cerebrales traumáticas, esclerosis lateral amiotrófica, quemaduras (incluyendo quemaduras de sol) y preeclampsia.

10. Un conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

10

11. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno que responde al agonismo del receptor APJ.

12. Un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), insuficiencia cardíaca crónica, hipertensión pulmonar, fibrilación atrial, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular, aterosclerosis, hipertensión, restenosis, enfermedades isquémicas cardiovasculares, cardiomiopatía, fibrosis cardíaca, arritmias, retención de agua, diabetes (incluyendo diabetes gestacional), obesidad, enfermedad arterial periférica, accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, lesiones cerebrales traumáticas, esclerosis lateral amiotrófica, quemaduras (incluyendo quemaduras de sol) y preeclampsia.

13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el co-agente se selecciona de entre inotropos, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, inhibidores de reductasa HMG-Co-A, antagonistas de receptores de angiotensina II, enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de canales de calcio (BCC), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, diuréticos, miméticos de ApoA-I, agentes anti-diabéticos, agentes reductores de la obesidad, bloqueadores de receptores de aldosterona, bloqueadores de

30

receptores de endotelina, inhibidores de aldosterona sintasa (ASI), un inhibidor de CETP, anti-coagulantes, relaxina, BNP (nesiritida) y un inhibidor de NEP.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.