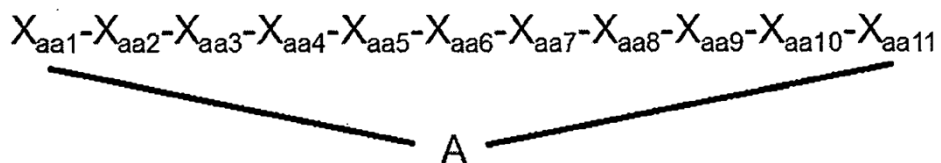


NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

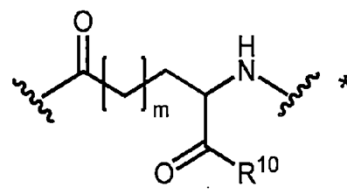
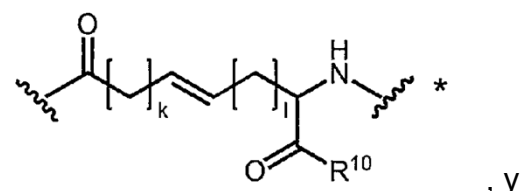
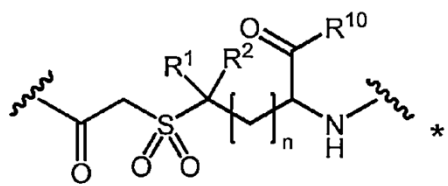
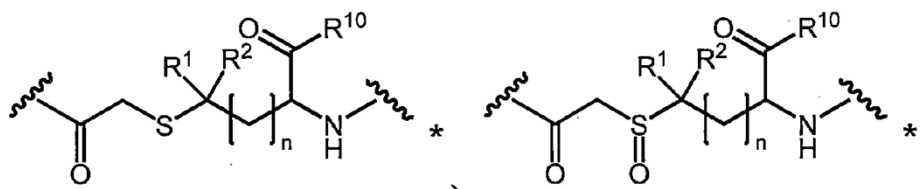
1. Un péptido cíclico representado por la fórmula (I)

[Fórmula química 1]



[en el que A se selecciona de grupos formadores de anillos de fórmulas:

[Fórmula química 2]



en donde

[Fórmula química 3]



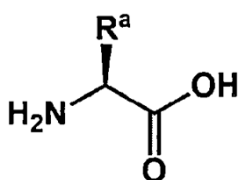
representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de X_{aa1},

[Fórmula química 4]



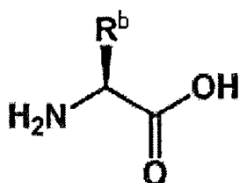
representa un punto de unión al grupo carbonilo C-terminal de X_{aa11} , R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-3} ; R^{10} es un grupo amino o un grupo hidroxilo, n es un número entero de 0 a 3, k y l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, m es un número entero de 0 a 7; X_{aa1} es un residuo de un aminoácido aromático; X_{aa2} es un residuo de un aminoácido aromático, un aminoácido básico o un aminoácido alifático; X_{aa3} y X_{aa8} tienen cada uno una estructura seleccionada independientemente de un residuo de un aminoácido representado por la fórmula (III)

[Fórmula química 5]



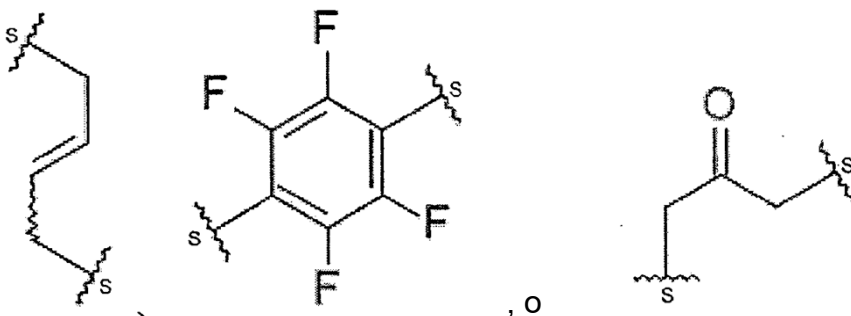
[en donde R^a es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_tSH$ (en donde t es un número entero de 1 a 3)] o fórmula (III')

[Fórmula química 5-1]



[en donde R^b es un grupo representado por la fórmula $-CH_v(CH_3)_{2-v}CH_w(CH_3)_{2-w}SH$ (en donde v es un número entero de 0 a 2; cuando v es 0 o 1, w es 2 y cuando v es 2, w es 0 ó 1) o $-CH_x(CH_3)_{2-x}SH$ (donde x es 0 o 1)], en el que los grupos tiol de X_{aa3} y X_{aa8} forman un enlace; representado por $-S-$, $-S-CH_2-S-$, o $-S-X-S-$ (en el que X se selecciona de

[Fórmula química 6]



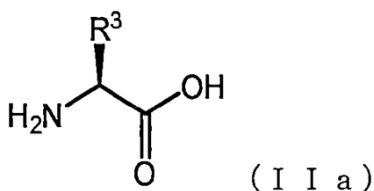
(en donde

[Fórmula química 7]



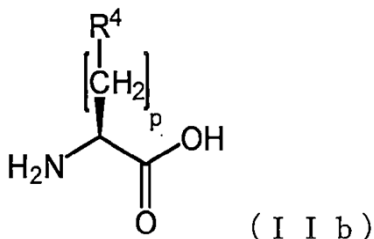
representa un punto de unión a S)), y al menos uno de X_{aa3} y X_{aa8} es un residuo del aminoácido representado por la fórmula (III); X_{aa4} es un residuo de un aminoácido neutro; X_{aa5} es un residuo de un aminoácido básico; X_{aa6} es un residuo de un aminoácido neutro o un aminoácido ácido; X_{aa7} es un residuo de un aminoácido aromático; X_{aa9} es un residuo de un aminoácido aromático, un aminoácido alifático o un aminoácido básico; X_{aa10} es un residuo de un aminoácido aromático; X_{aa11} es un residuo de un aminoácido alifático; en donde el aminoácido alifático es un aminoácido representado por la fórmula (IIa)

[Fórmula química 8]



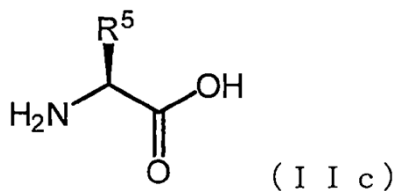
(donde R^3 es alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} o cicloalquilo de C_{3-6}); el aminoácido alifático es un aminoácido representado por la fórmula (IIb)

[Fórmula química 9]



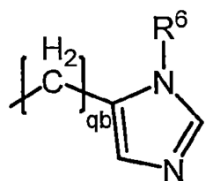
(en el que R^4 es un grupo aromático seleccionado entre fenilo, tienilo, piridilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo y benzotienilo, en el que el grupo aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , átomos de halógeno, hidroxilo y alcoxi de C_{1-3} y p es un número entero de 0 a 3); el aminoácido básico es un aminoácido representado por la fórmula (IIc)

[Fórmula química 10]



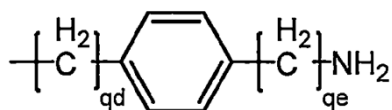
[donde R^5 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_{qa}NH_2$ (en la que qa es un número entero de 1 a 6), la fórmula

[Fórmula química 11]



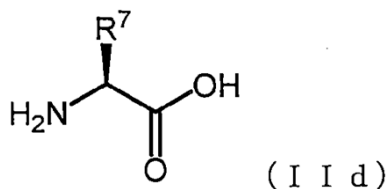
(donde R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , y qb es un número entero de 1 a 6), la fórmula $-((CH_2)_{qc}NHC(=NH)NH_2)$ (donde qc es un número entero de 1 a 6), o la fórmula

[Fórmula química 12]



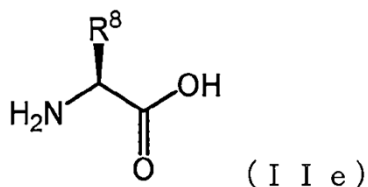
(en donde qd y qe son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3)]; el aminoácido neutro es un aminoácido representado por la fórmula (II d)

[Fórmula química 13]



[en donde R^7 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_{ra}NHCONH_2$ (en donde ra es un número entero de 1 a 6) o la fórmula $-(CH_2)_{rb}SH$ (en donde rb es un número entero de 1 a 3)], Gly, Met, Pro, 3HyP, Asn, Gln, Ser, ^mS, MS, o Thr; el aminoácido ácido es un aminoácido representado por la fórmula (II e)

[Fórmula química 14]

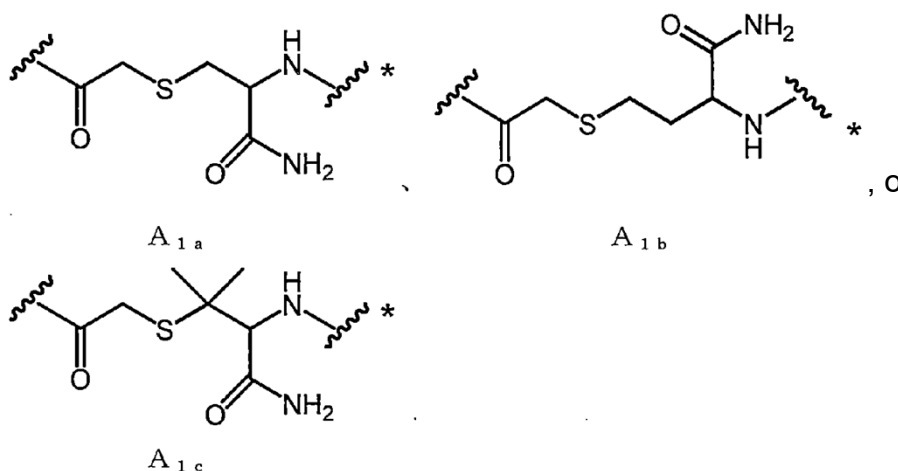


[en donde R^8 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_sCOOH$ (en donde s es un número entero de 1 a 6)] o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. El péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X_{aa1} es un residuo 2Nal; X_{aa2} es un residuo de Arg, AGB, PHG o Tle; en la estructura de X_{aa3} y X_{aa8} , el residuo de un aminoácido representado por la fórmula (III) o (III') es un residuo de HCY o Cys; X_{aa4} es un residuo de Gly; X_{aa5} es un residuo de Arg o AGB; X_{aa6} es un residuo de Asn o Asp; X_{aa7} es un residuo de Trp; X_{aa9} es un residuo de Val, Arg, PHG, 4PAL o AGB; X_{aa10} es un residuo de Trp; y X_{aa11} es un residuo de Val, CPTG o CHXG.

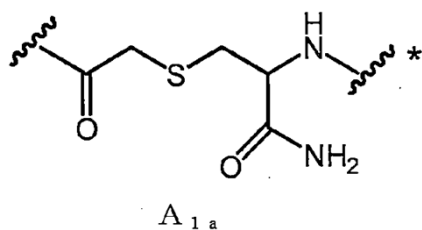
3. El péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque A es un grupo formador de anillos.

[Fórmula química 15]



4. El péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque A es un grupo formador de anillos.

[Fórmula química 16]

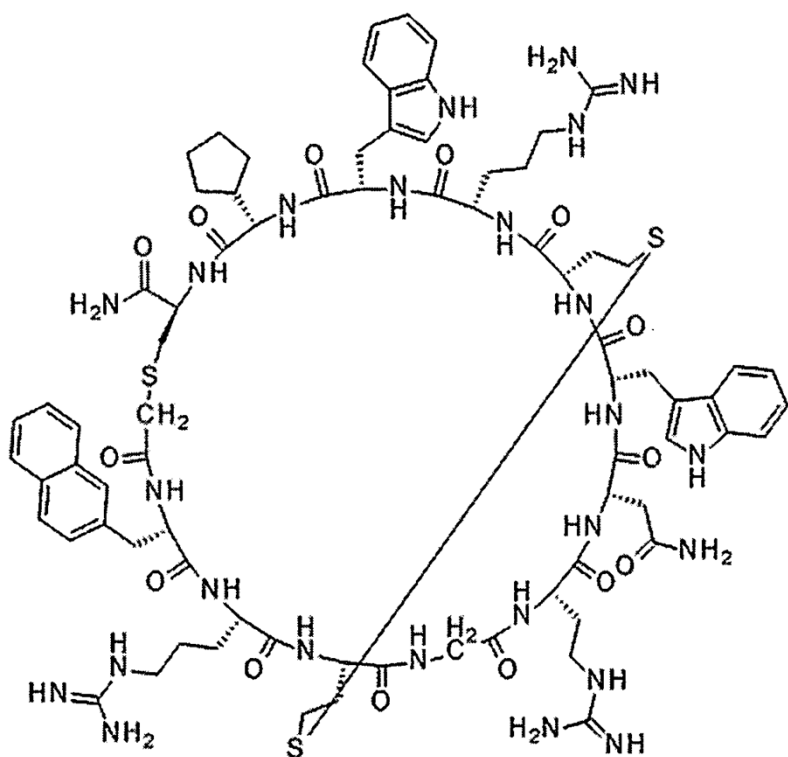


5. El péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque en la estructura de X_{aa3} y X_{aa8} , los grupos tiol forman el enlace representado por $-S-S-$ o $-S-CH_2-S-$.

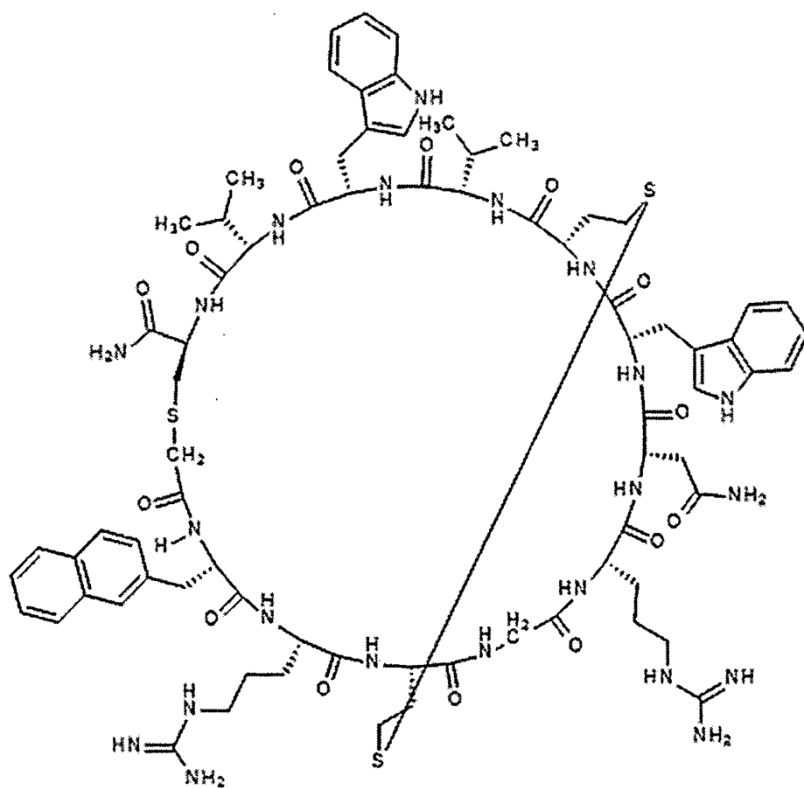
6. El péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos representados por

la fórmula:

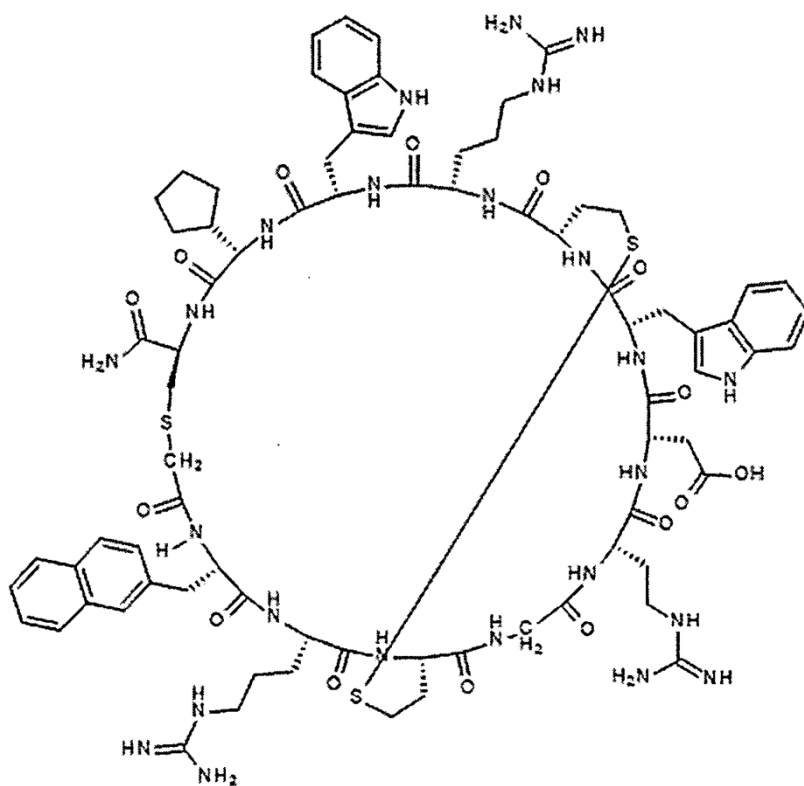
[Fórmula química 17]



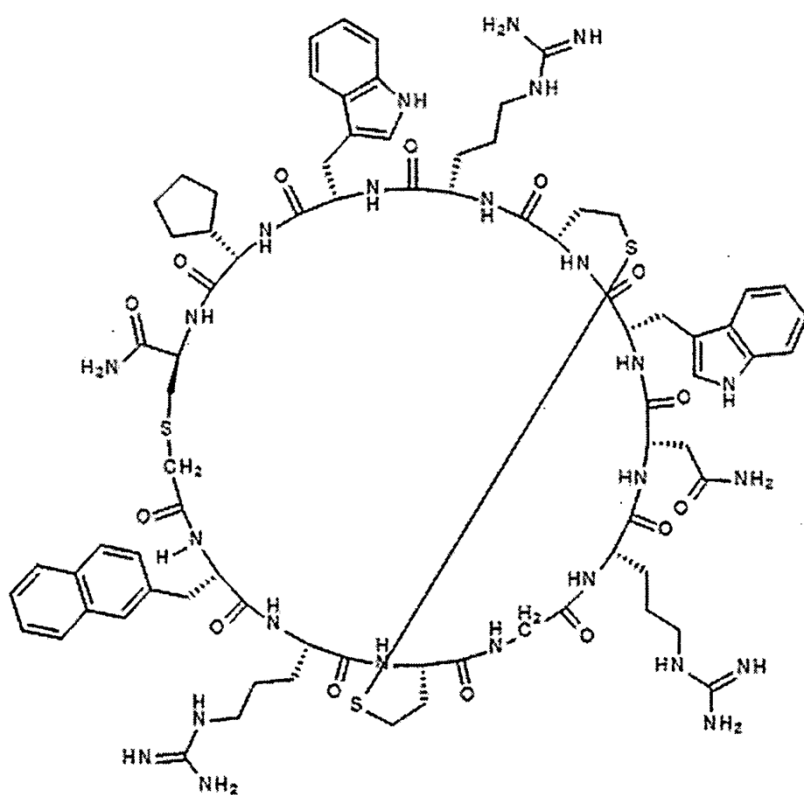
[Fórmula química 18]



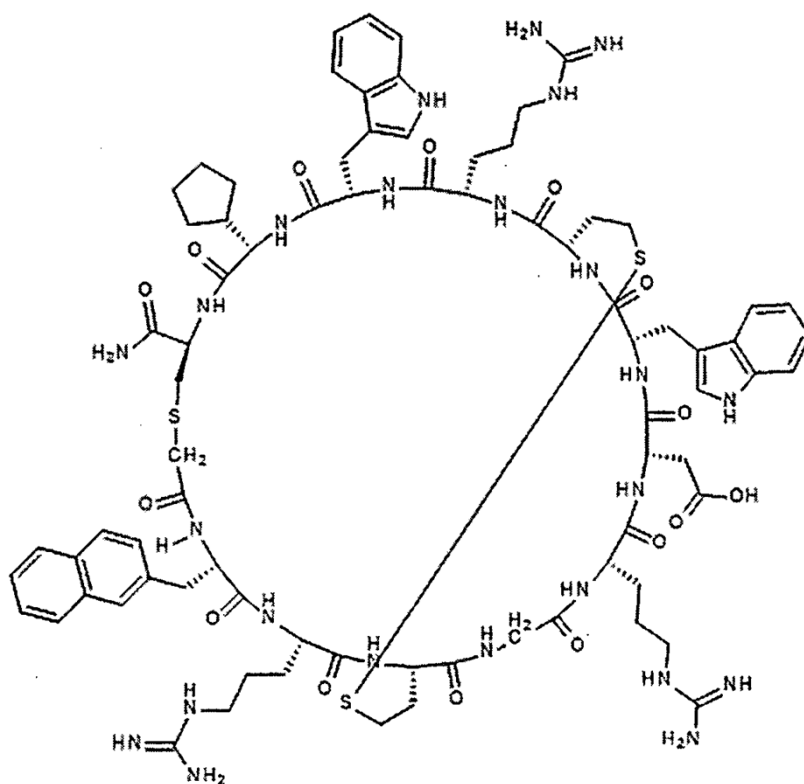
[Fórmula química 19]



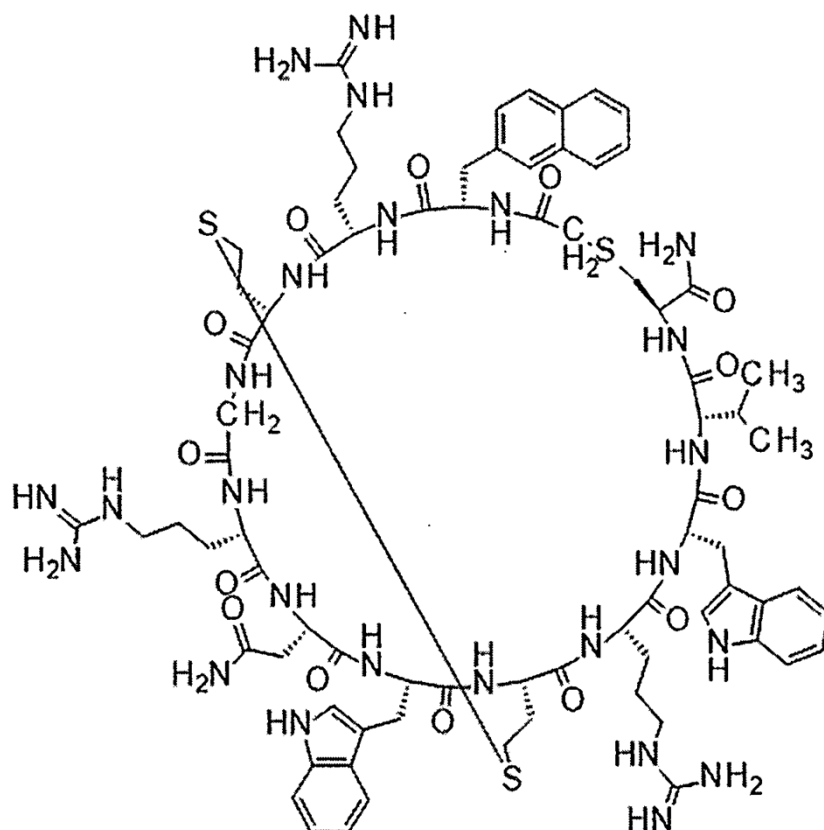
[Fórmula química 20]



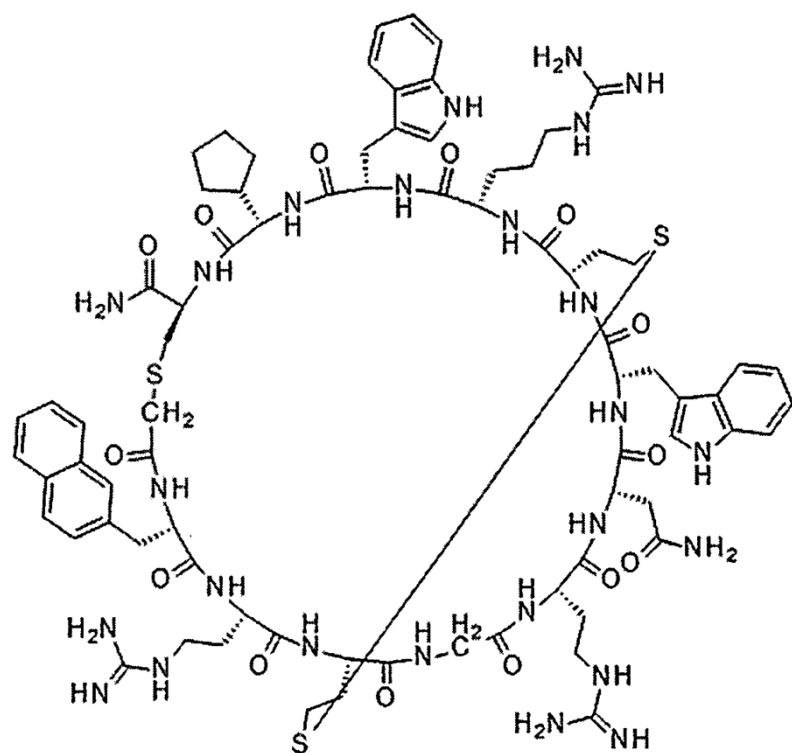
[Fórmula química 21]



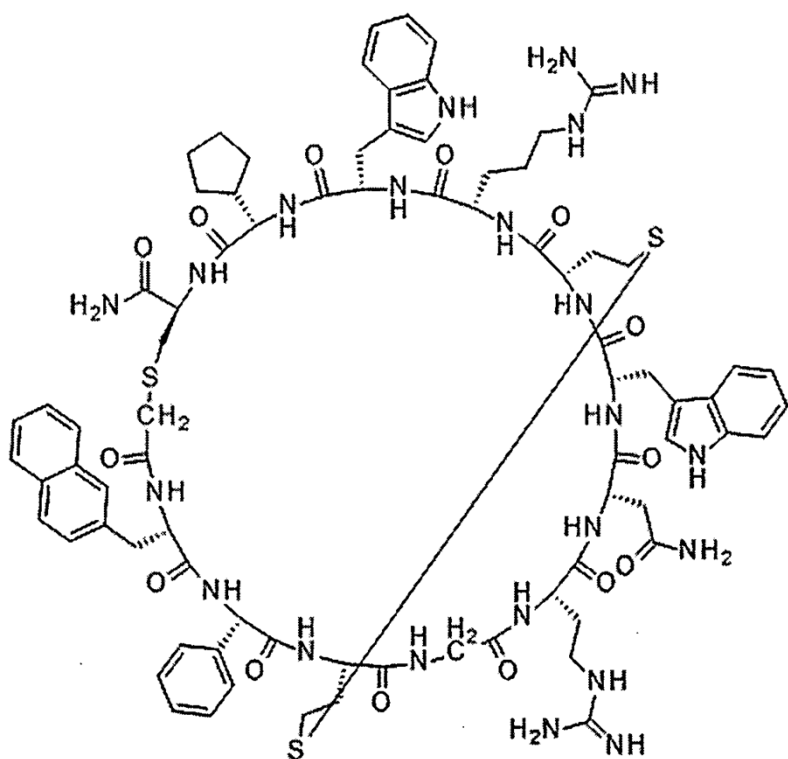
[Fórmula química 22]



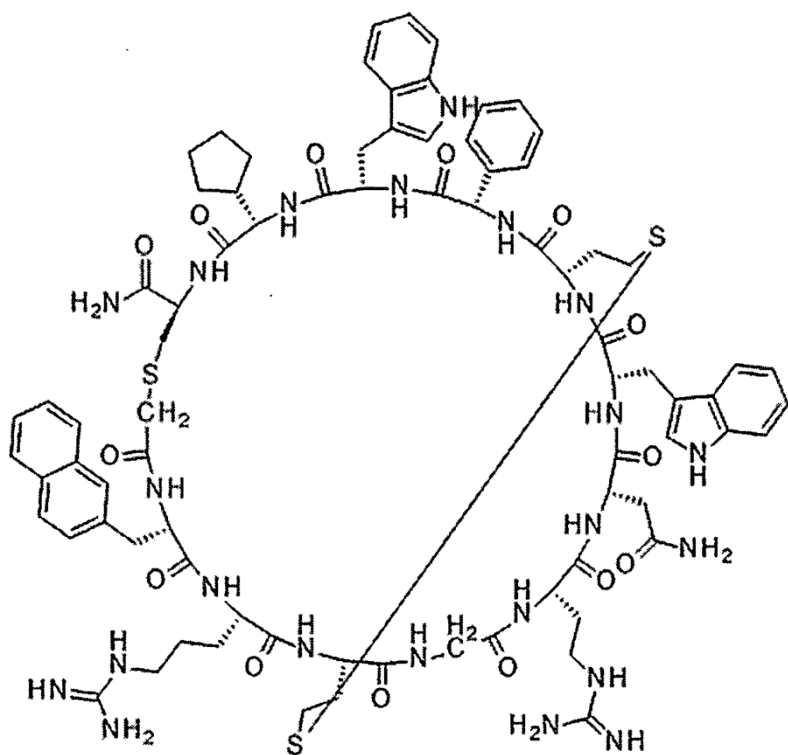
[Fórmula química 23]



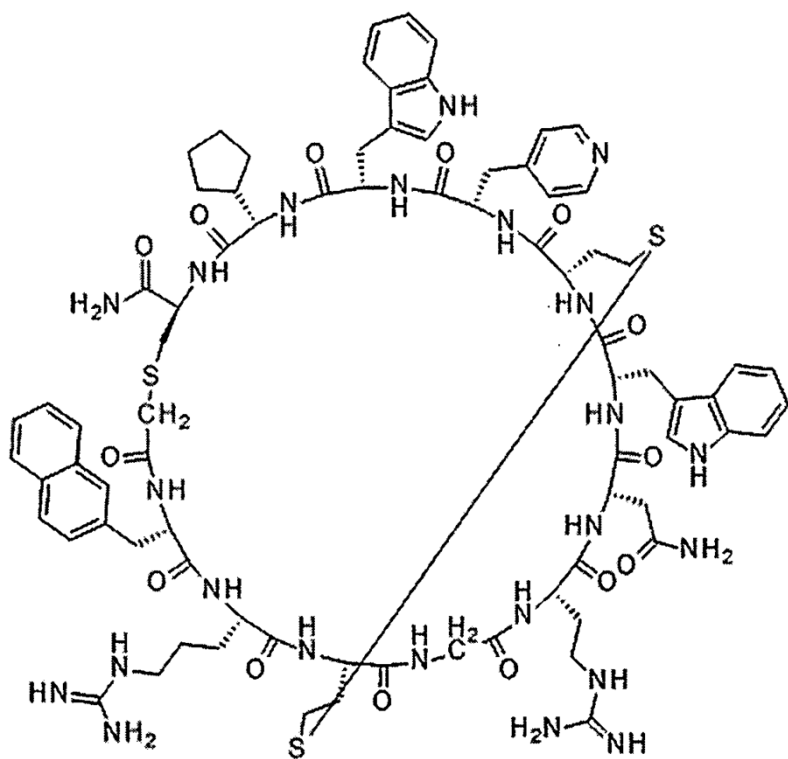
[Fórmula química 24]



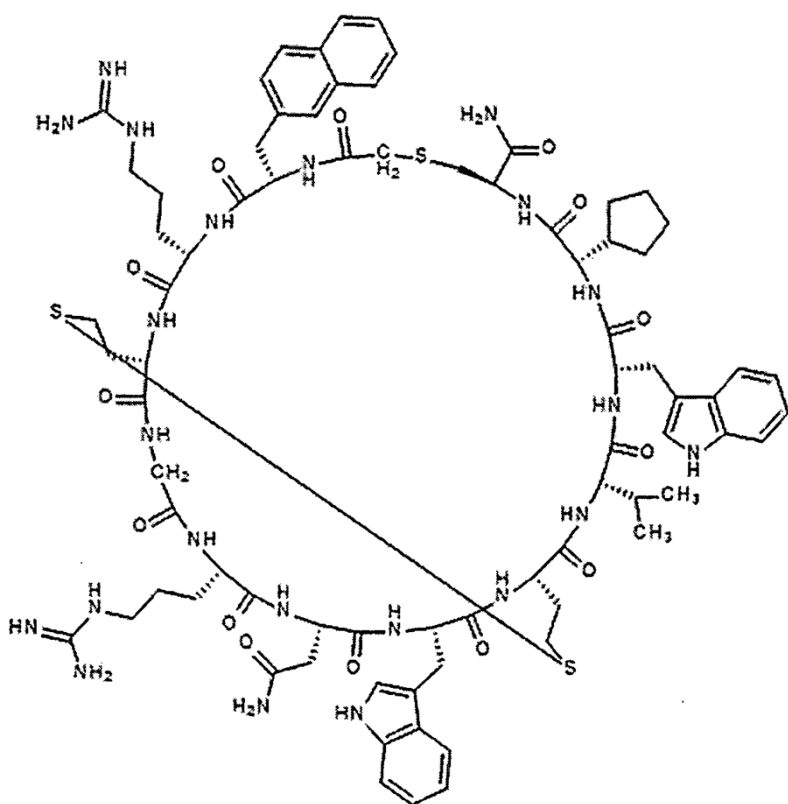
[Fórmula química 25]



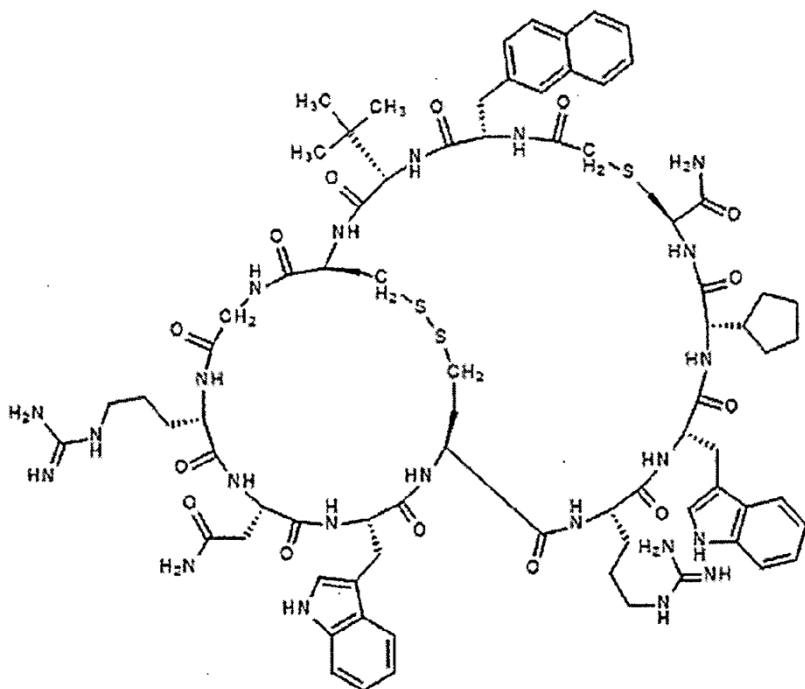
[Fórmula química 26]



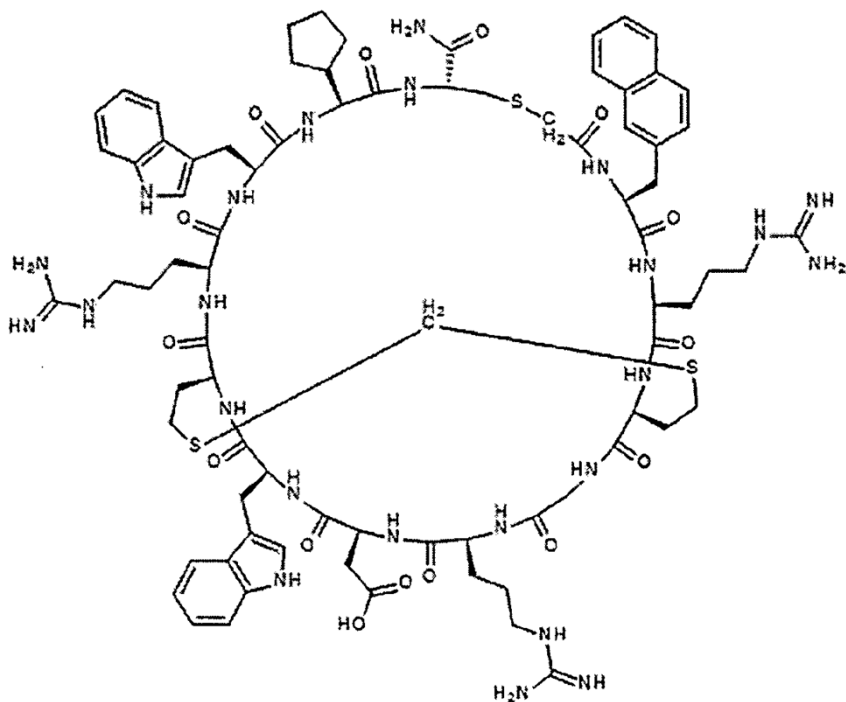
[Fórmula química 27]



[Fórmula química 28]



[Fórmula química 28-1]



7. Una composición farmacéutica que comprende, como un componente activo, el péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, para usarse en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse inhibiendo

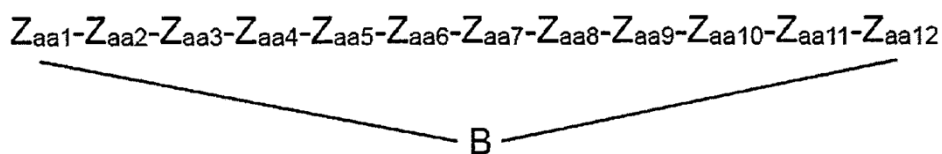
una función de TSP1.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, para usarse en el tratamiento o profilaxis de isquemia crítica de extremidades, enfermedad arterial periférica o isquemia crónica que amenaza las extremidades.

10. Un agente mejorador de flujo sanguíneo que comprende, como un componente activo, el péptido cíclico o su sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

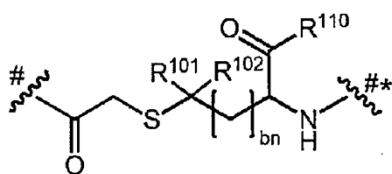
11. Un conjugado que comprende: el péptido cíclico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un péptido cíclico representado por la fórmula (X)

[Fórmula química 29]

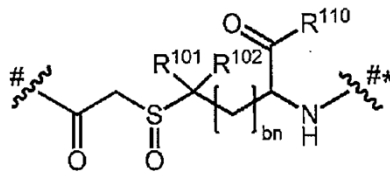


[en el que B se selecciona de grupos formadores de anillos

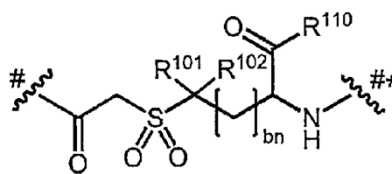
[Fórmula química 30]



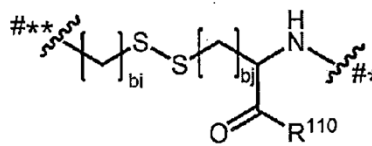
B₁



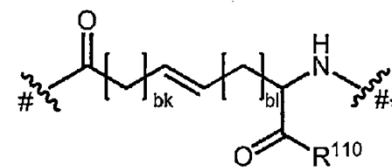
B₂



B₃

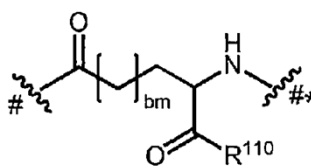


B₄



B₅

, y



B₆

en donde

[Fórmula química 31]



representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de Z_{aa1} , o en ausencia de Z_{aa1} , representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de Z_{aa2} ,
[Fórmula química 32]



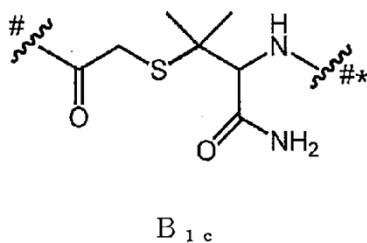
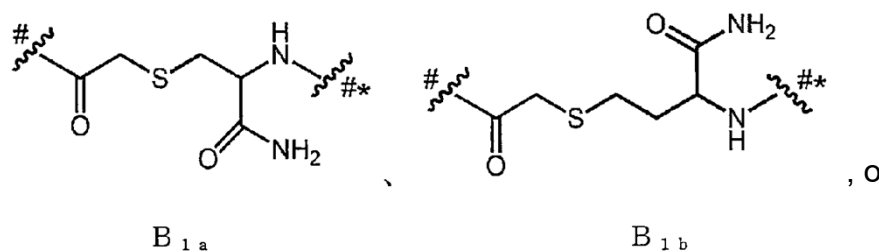
representa un punto de unión al grupo carbonilo C-terminal de Z_{aa12} ,
[Fórmula química 33]



representa un punto de unión a α carbono de Z_{aa1} , o en la ausencia de Z_{aa1} , representa un punto de unión a α carbono de Z_{aa2} , R^{101} y R^{102} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo de C_{1-3} ; R^{110} es un amino o hidroxilo, bn es un número entero de 0 a 3, bi y bj son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3, bk y bl son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, bm es un número entero de 0 a 7; Z_{aa1} es un residuo de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático, un aminoácido básico, un aminoácido neutro o un aminoácido ácido, o está ausente; Z_{aa2} es un residuo de un aminoácido aromático o un aminoácido neutro; Z_{aa3} es un residuo de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático o un aminoácido básico; Z_{aa4} es Ser, Thr, Ala, o mS ; Z_{aa5} es Gly o Ser; Z_{aa6} es un residuo de un aminoácido básico o un aminoácido ácido neutro; Z_{aa7} es un residuo de un aminoácido neutro o un aminoácido ácido; Z_{aa8} es un residuo de un aminoácido aromático; Z_{aa9} es un residuo de un aminoácido alifático, un aminoácido neutro o un aminoácido aromático; Z_{aa10} es un residuo de un aminoácido básico, un aminoácido alifático o un aminoácido aromático o un aminoácido neutro; Z_{aa11} es un residuo de un aminoácido aromático; y Z_{aa12} es un residuo de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático o un aminoácido básico, en donde el aminoácido alifático, el aminoácido aromático, el aminoácido básico, el aminoácido neutro y el aminoácido ácido son como se definen en la reivindicación 1]; y una molécula portadora unida al péptido cíclico, o su sal farmacéuticamente aceptable.

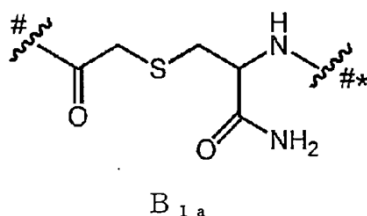
12. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque Z_{aa1} es un residuo de Arg, Lys, His, Gly, Ala, Asn, Thr, Ser, Met, Leu, Ile, Val, Gln, Phe, Tyr, Trp o Cys, o está ausente; Z_{aa2} es un residuo de Phe, Tyr, Trp, 2Nal, 4CF, o DCF; Z_{aa3} es un residuo de Ile, Leu, Nle, Tle, Trp, 2Nal, 4CF, o Arg; Z_{aa4} es un residuo de Ser; Z_{aa5} es un residuo de Gly; Z_{aa6} es un residuo de Arg, Lys, His, Ser, Cit, o AGB; Z_{aa7} es un residuo de Asn o Asp; Z_{aa8} es un residuo de Trp o 2Nal; Z_{aa9} es un residuo de Val, Nle, Ahp, o Met; Z_{aa10} es un residuo de Arg, AGB, Lys, His, AMF, Phg, o Val; Z_{aa11} es un residuo de Trp o 2Nal; Z_{aa12} es un residuo de Val, Tle, CPTG, CHXG, o Phe; y B es un grupo formador de anillos

[Fórmula química 34]



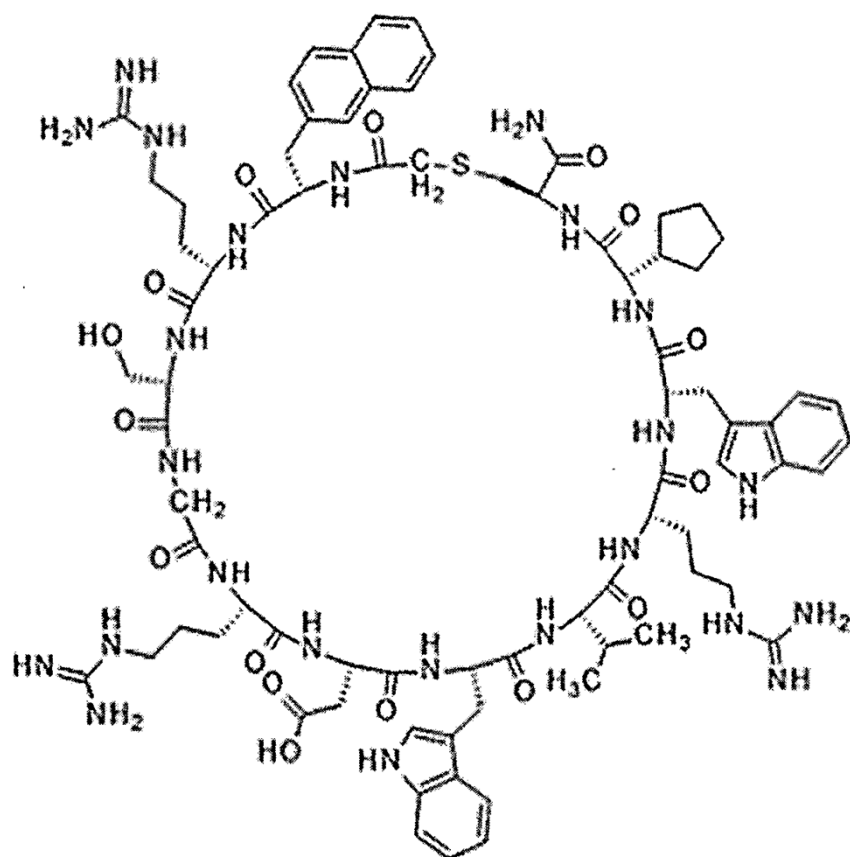
13. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque Z_{aa1} está ausente; Z_{aa2} es un residuo de 2NaI; Z_{aa3} es un residuo de Arg o Tle; Z_{aa4} es un residuo de Ser; Z_{aa5} es un residuo de Gly; Z_{aa6} es un residuo de Arg o AGB; Z_{aa7} es un residuo de Asn o Asp; Z_{aa8} es un residuo de Trp; Z_{aa9} es un residuo de Val o Nle; Z_{aa10} es un residuo de Arg, AGB o Val; Z_{aa11} es un residuo de Trp; Z_{aa12} es un residuo de Val, CPTG o CHXG; y B es

[Fórmula química 35]

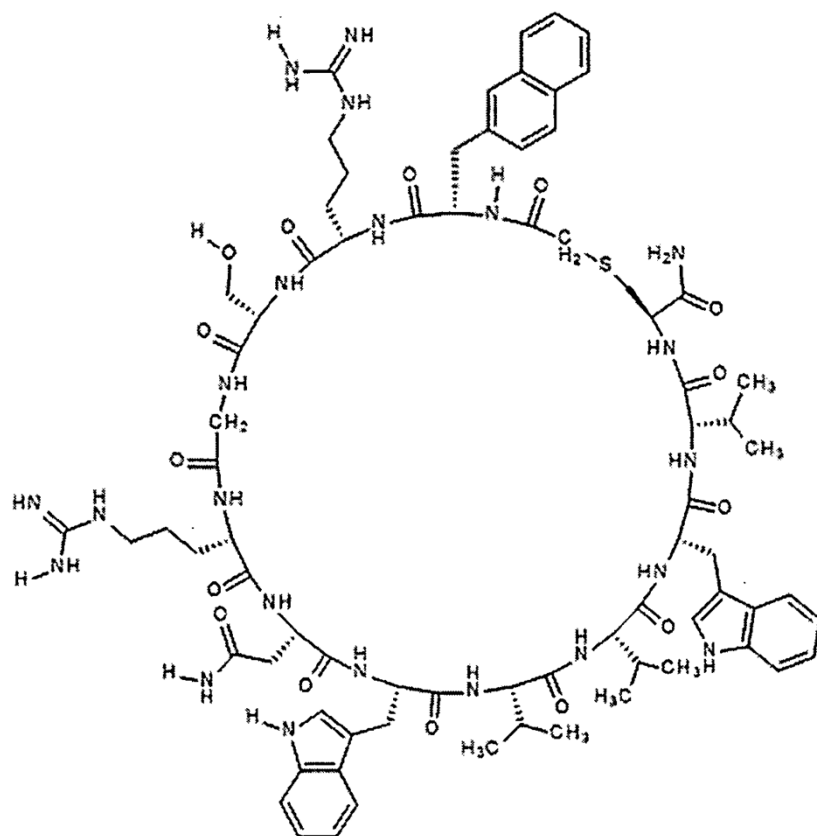


14. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque el péptido cíclico representado por la fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en compuestos representados por las fórmulas:

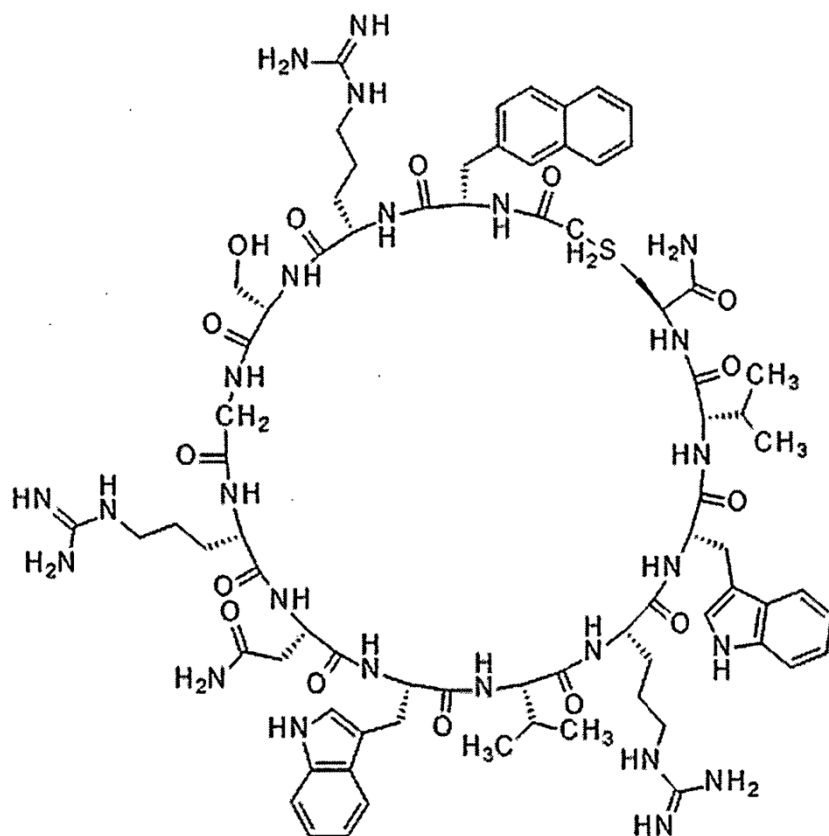
[Fórmula química 36]



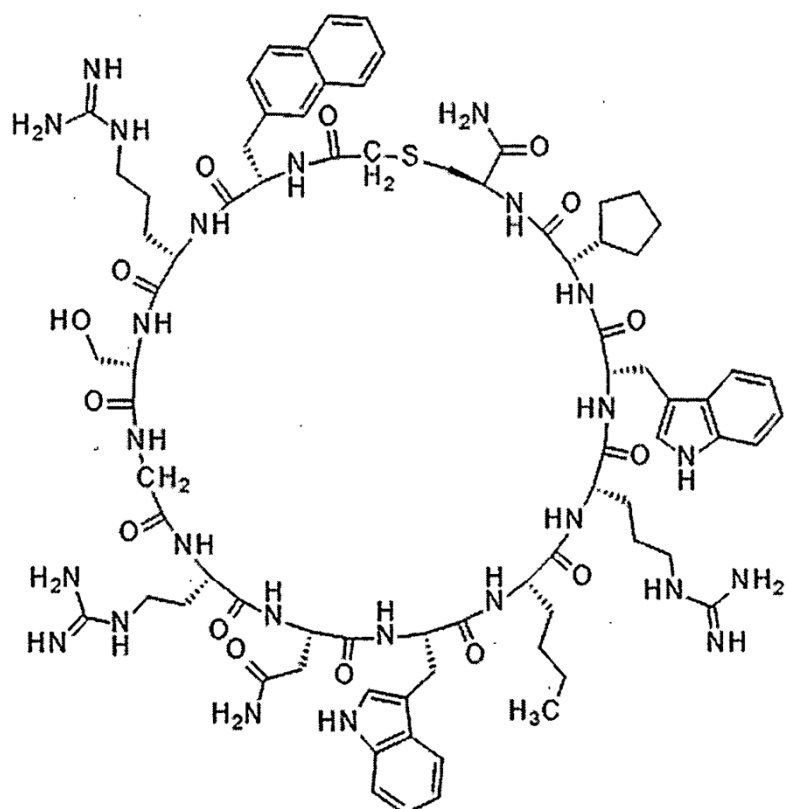
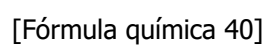
[Fórmula química 37]



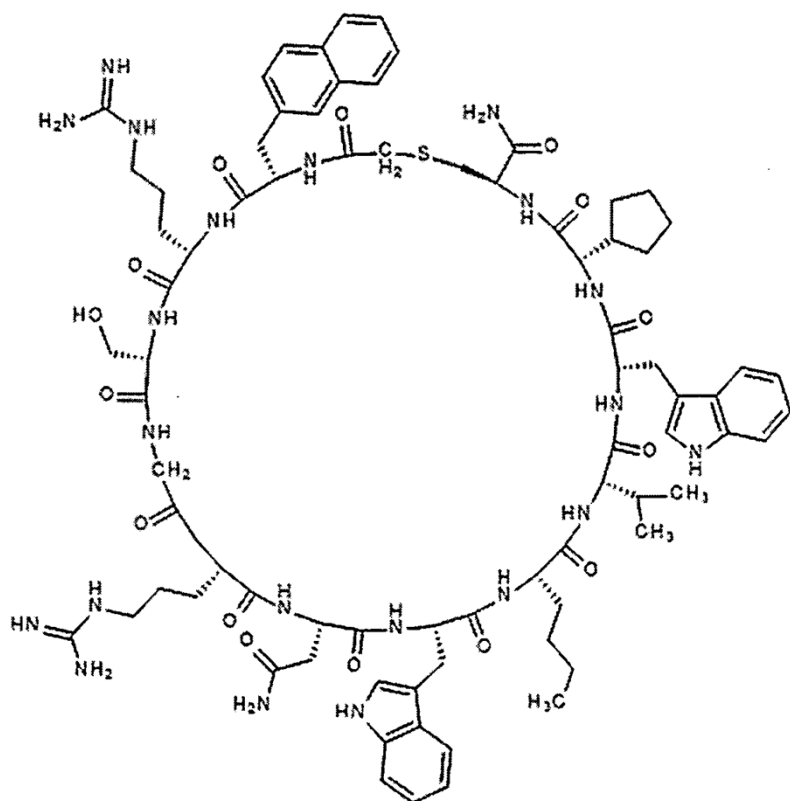
[Fórmula química 38]



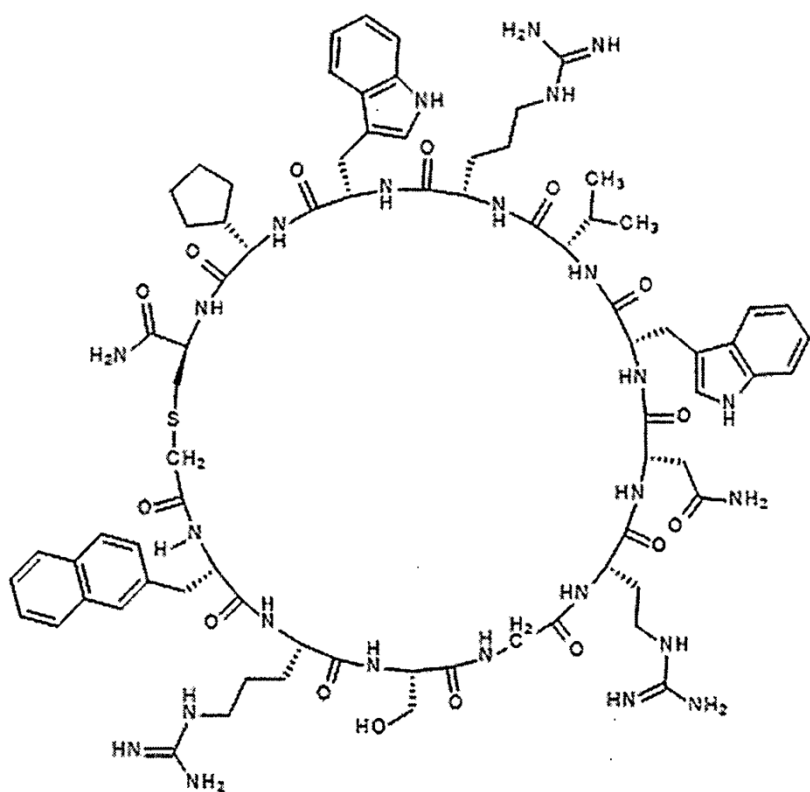
[Fórmula química 39]



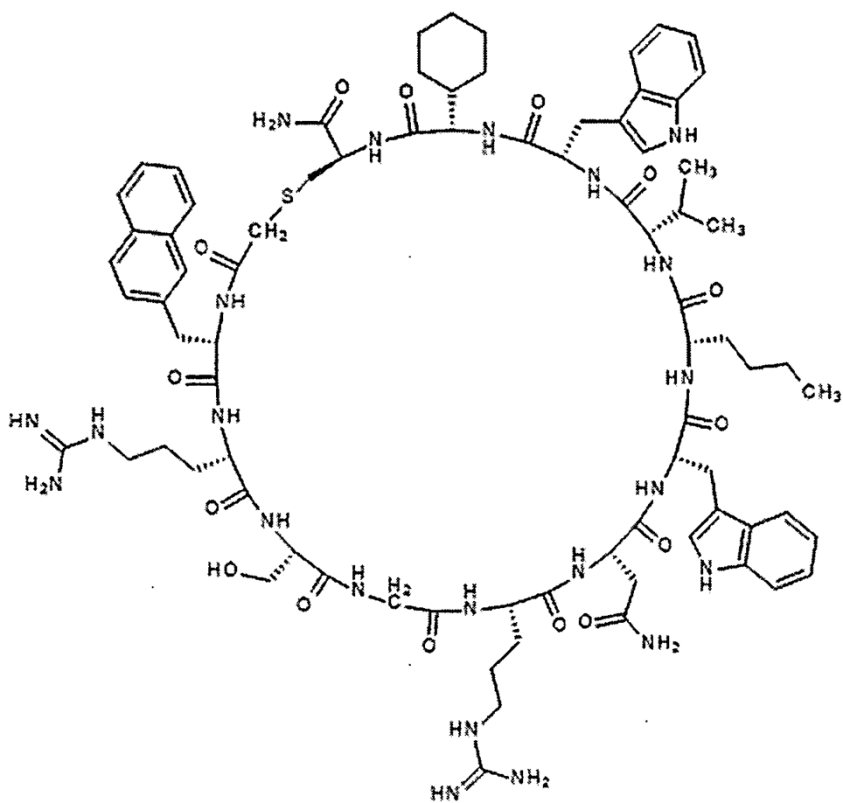
[Fórmula química 41]



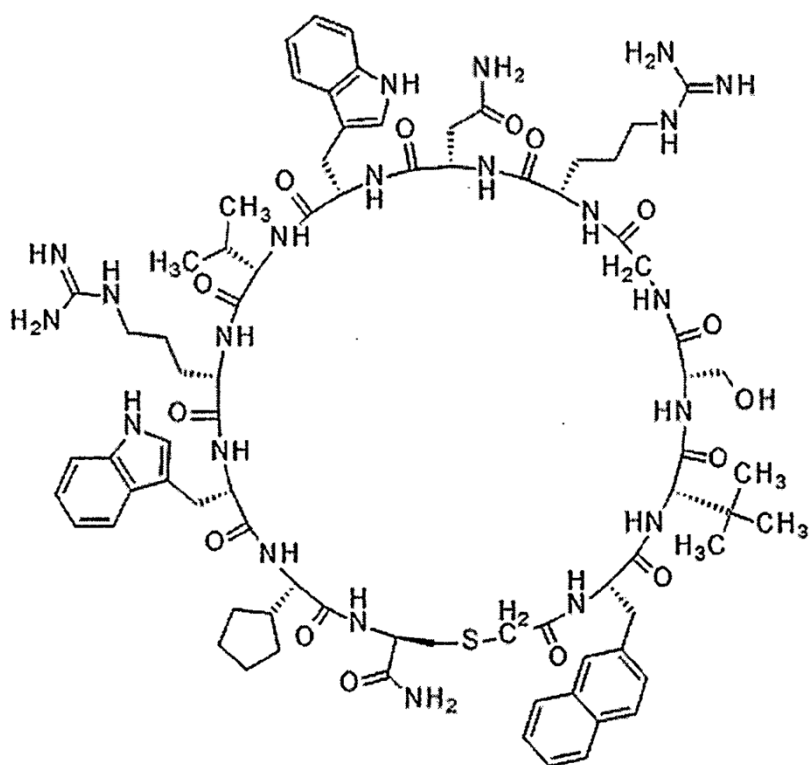
[Fórmula química 42]



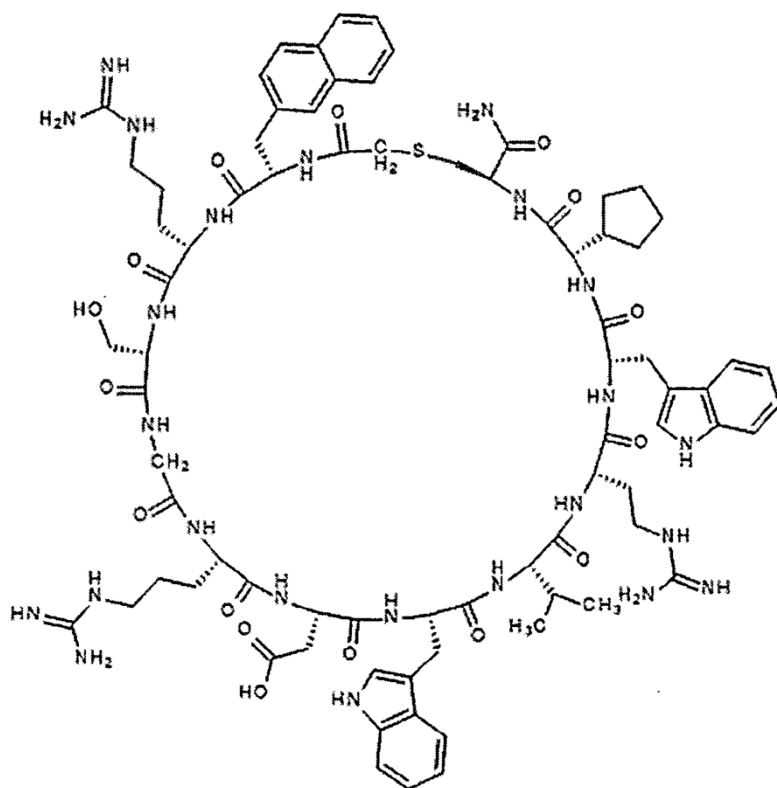
[Fórmula química 43]



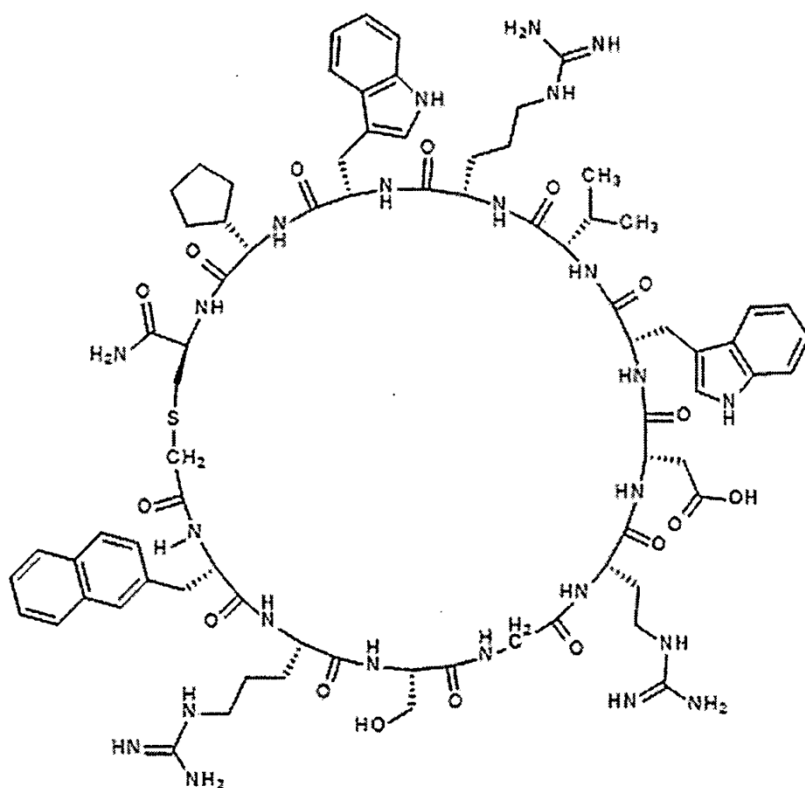
[Fórmula química 44]



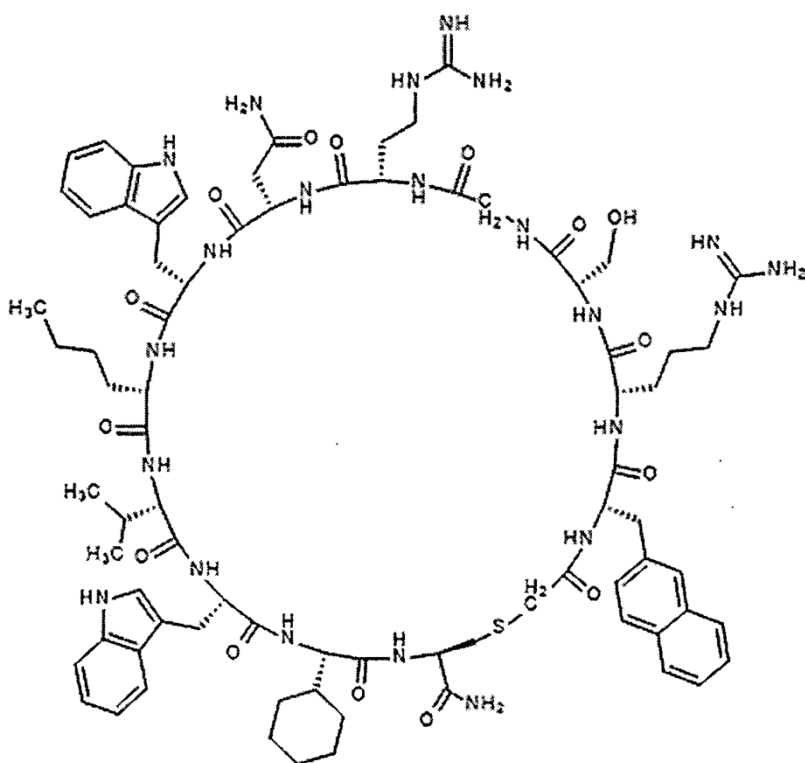
[Fórmula química 45]



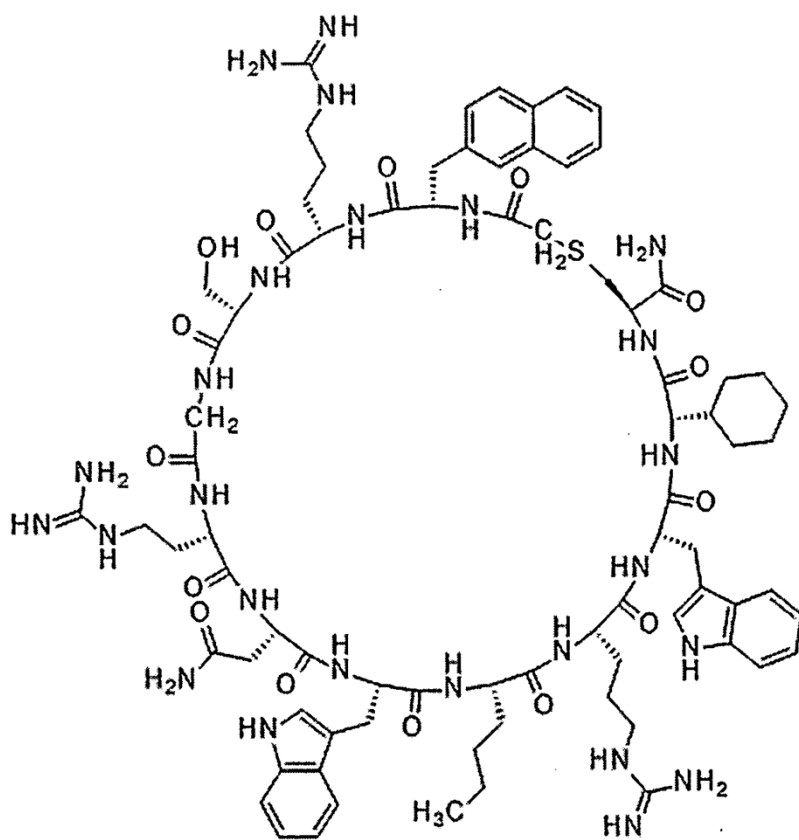
[Fórmula química 46]



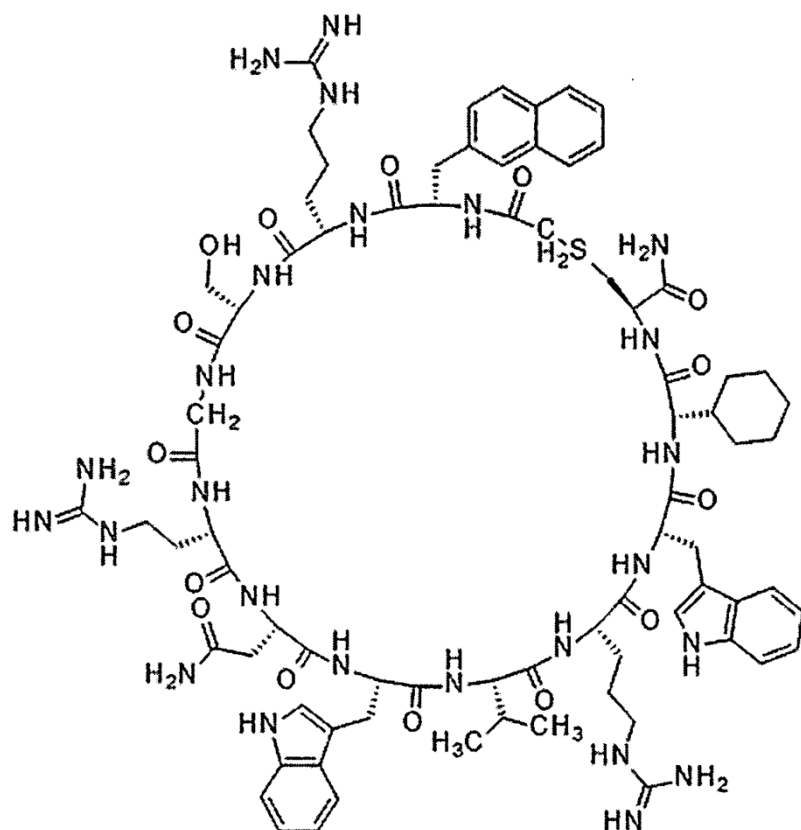
[Fórmula química 47]



[Fórmula química 48]

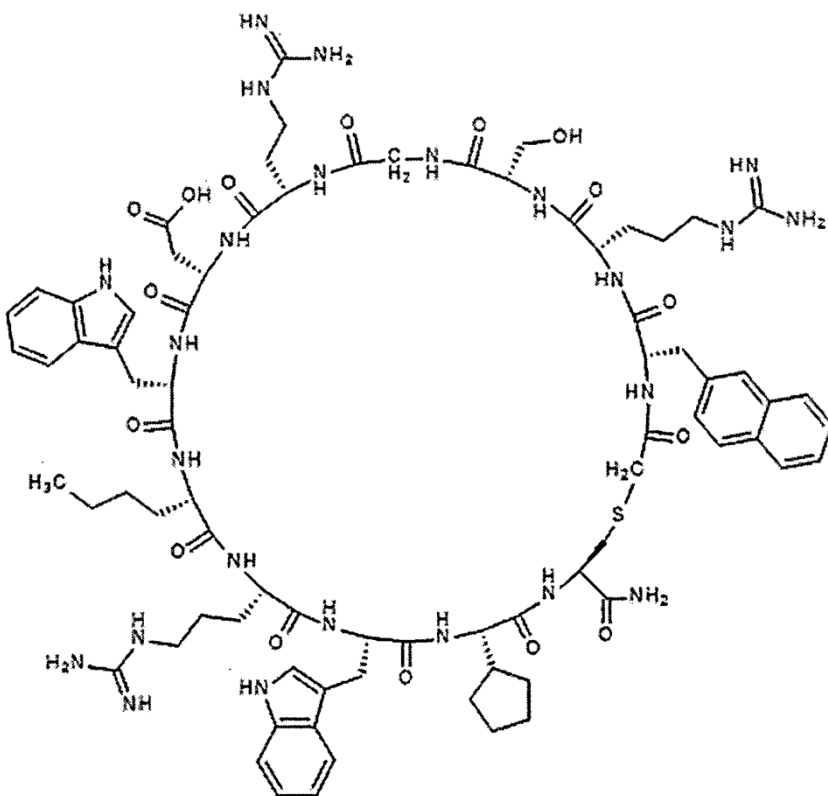


[Fórmula química 49]



y

[Fórmula química 50]



15. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado además porque la molécula portadora es albúmina sérica humana o un fragmento o variante de la misma.

16. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado además porque la molécula portadora es una molécula que contiene Fc.

17. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc es una IgG de longitud completa, una cadena pesada de IgG de longitud completa, un fragmento de IgG que comprende toda o parte de una región Fc, o una variante de la misma.

18. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 16 o 17, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc comprende dominios CH2 y CH3 de una región constante de una cadena pesada de IgG.

19. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc comprende al menos un residuo de aminoácido de un residuo de cisteína correspondiente a la posición 226, un residuo de cisteína correspondiente a la posición 229 y un residuo de asparagina que corresponde a la posición 297 según el índice Eu en una cadena pesada

de IgG humana.

20. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a las posiciones 221 a 230, 222 a 230, 223 a 230, 224 a 230, 225 a 230, o 226 a 230 de acuerdo con el índice EU en una cadena pesada de IgG humana.

21. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc comprende sustituciones de un residuo de leucina correspondiente a la posición 234 y un residuo de leucina correspondiente a la posición 235 según el índice Eu en una cadena pesada de IgG humana con residuos de alanina, o sustituciones de un residuo de leucina correspondiente a la posición 234, un residuo de leucina correspondiente a la posición 235 y un residuo de prolina correspondiente a la posición 329 según el índice Eu en una cadena pesada de IgG humana con residuos de alanina.

22. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc es CH que consiste en una región constante de una cadena pesada de IgG humana, CLCH que consiste en una región constante de una IgG humana, o una molécula que consiste en una región Fc de una IgG humana o un fragmento de la misma, o una variante de la misma.

23. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc es un anticuerpo (mAb-A) que consiste en una combinación de una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 20 a 474 de SEQ ID NO: 125 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 234 de SEQ ID NO: 127; CH (CH-A) que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 20 a 349 de SEQ ID NO: 129; CH (CH-B) que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 20 a 349 de SEQ ID NO: 133; CLCH (CLCH-A) que consiste en una combinación de una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 20 a 349 de SEQ ID NO: 129 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 125 de SEQ ID NO: 131; CLCH (CLCH-B) que consiste en una combinación de una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 20 a 349 de SEQ ID NO: 133 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 125 de SEQ ID NO: 131; un fragmento Fc (Fc-B) que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 243 de SEQ ID NO: 135; un fragmento Fc (Fc-A) que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 247 de SEQ ID NO: 137; o un fragmento Fc (Fc-C) que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 21 a 247 de SEQ ID NO: 139; o una variante del

mismo.

24. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, caracterizado además porque la molécula que contiene Fc comprende una o dos o más modificaciones seleccionadas del grupo que consiste en glicosilación unida a N, glicosilación unida a O, procesamiento de N-terminal, procesamiento de C-terminal, desamidación, isomerización del ácido aspártico, oxidación de metionina, adición de un residuo de metionina al extremo N, amidación de un residuo de prolina y eliminación de uno o dos residuos de aminoácidos en el extremo carboxilo de una cadena pesada.

25. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque uno o dos residuos de aminoácidos están eliminados en el extremo carboxilo de una cadena pesada de la molécula que contiene Fc.

26. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque un residuo de aminoácido está eliminado en el extremo carboxilo de cada una de las dos cadenas pesadas de la molécula que contiene Fc.

27. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizado además porque el residuo de prolina en el extremo carboxilo de una cadena pesada de la molécula que contiene Fc está además amidada.

28. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 27, caracterizado además porque el péptido cíclico y la molécula portadora están unidos entre sí mediante una estructura de enlace.

29. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque la estructura de enlace comprende al menos una estructura seleccionada del grupo que consiste en una cadena de polioxialquileo, un residuo de aminoácidos y una cadena oligopeptídica que consiste en dos o más residuos de aminoácidos.

30. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la cadena de polioxialquileo contenida en la estructura de enlace es una cadena de polietilenglicol (PEG).

31. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el grado total de polimerización de la cadena de PEG contenida en el esqueleto de la estructura de enlace es de 6 a 100.

32. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque el residuo de aminoácido contenido en la estructura de enlace es un residuo de Gly, N-metilglicina, Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Lys, D-Lys, β -alanina, Ser, D-Ser, un aminoácido no natural que comprende una cadena de polioxialquileo en una cadena lateral, o un aminoácido no natural que comprende una cadena SG en una cadena lateral.

33. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la

reivindicación 29, caracterizado además porque la cadena de oligopéptido contenida en la estructura de enlace consiste en 2 a 20 residuos de aminoácidos.

34. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la cadena de oligopéptidos contenida en la estructura de enlace comprende uno o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gly, N-metilglicina, Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Lys, D-Lys, β -alanina, Ser, D-Ser, un aminoácido no natural que comprende una cadena de polioxialquileo en una cadena lateral, y un aminoácido no natural que comprende una cadena SG en una cadena lateral.

35. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque un grupo amino N-terminal del residuo de aminoácido o cadena oligopeptídica contenida en la estructura de enlace forma un enlace amida con un grupo carbonilo al que R^{10} del grupo A formador de anillos o R^{110} del grupo B formador de anillos está unido, donde R^{10} o R^{110} está sustituido con NH del grupo amino N-terminal.

36. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, caracterizado además porque la estructura de enlace comprende un grupo de enlace C que se une a la molécula portadora.

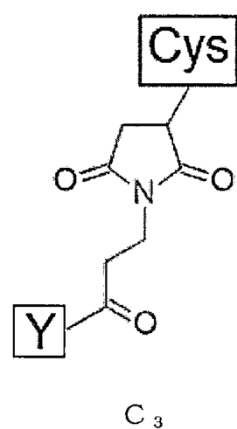
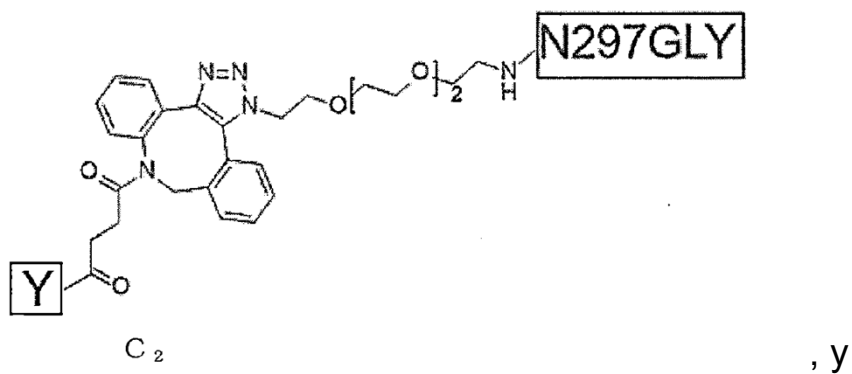
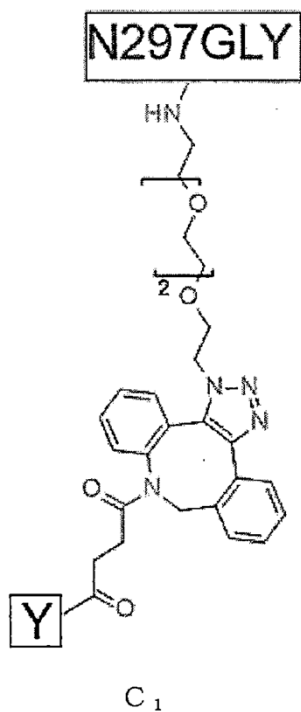
37. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el grupo de enlace C comprende un resto derivado del grupo maleimida en un enlace tioéter formado por reacción de un grupo maleimida con un grupo tiol o anillo de 1,2,3-triazol.

38. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque un grupo maleimida está unido a un grupo tiol de un residuo de cisteína de la molécula portadora para formar un enlace tioéter.

39. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado además porque la molécula portadora es una molécula que contiene Fc, caracterizado además porque el anillo de 1,2,3-triazol contenido en el grupo de enlace C está unido a un glicano que está unido a un residuo de asparagina correspondiente a la posición 297 según el índice Eu de la molécula que contiene Fc (glicano unido a N297).

40. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, caracterizado además porque el grupo de enlace C está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula química 51]

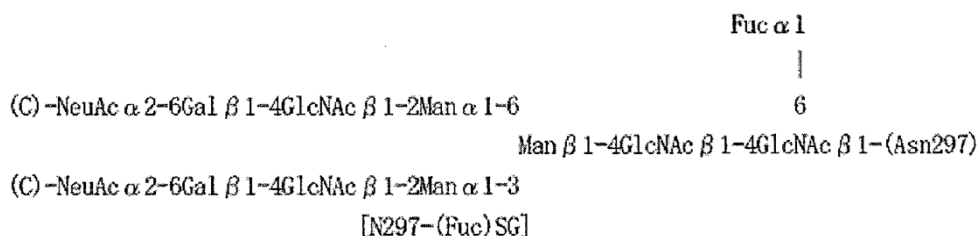


(en donde N297GLY representa la unión al extremo no reductor del glicano unido a N297 de la molécula que contiene Fc; Cys representa la unión al grupo tiol de un residuo de cisteína de la molécula portadora; y Y representa un punto de unión a un residuo de aminoácido adyacente en la

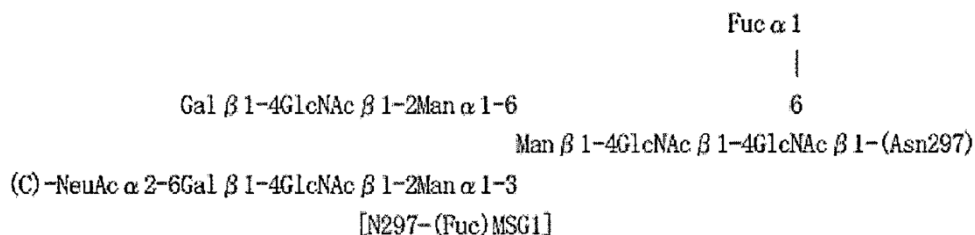
estructura de enlace).

41. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 39 o 40, caracterizado además porque el glicano unido a N297 de la molécula que contiene Fc es al menos uno seleccionado entre los glucanos N297-(Fuc)SG, N297-(Fuc)MSG1 y N297-(Fuc)MSG2 que tiene estructuras representadas por las siguientes fórmulas:

[Fórmula química 52]

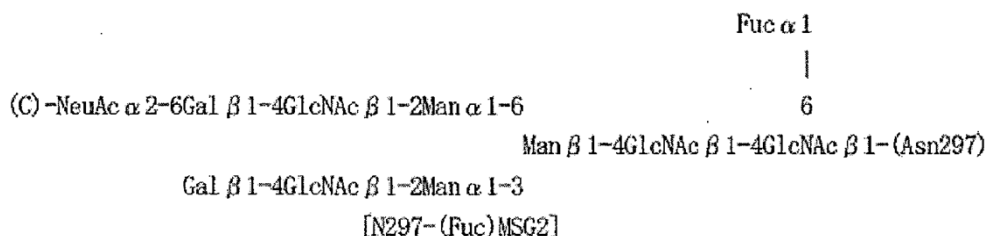


[Fórmula química 53]



y

[Fórmula química 54]



[donde (C) representa un punto de unión al grupo de enlace C y (Asn297) representa un punto de unión al residuo de asparagina correspondiente a la posición 297 según el índice Eu de la molécula que contiene Fc].

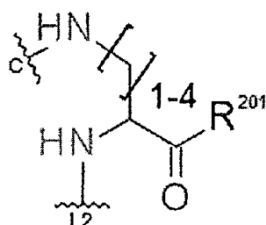
42. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el glicano unido a N297 de la molécula que contiene Fc es N297-(Fuc)SG.

43. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 42, caracterizado además porque la estructura de enlace se representa por la fórmula (XX)

-L1-L2-L3-C-

[en donde L1 es un oligopéptido que contiene de 3 a 6 residuos de aminoácidos neutros unidos de manera lineal; L2 es L2a o L2b, en donde L2a es un residuo de aminoácido no natural que comprende una cadena de polioxialquileno en la estructura principal, o un oligopéptido que comprende un residuo de aminoácido no natural que comprende una cadena de polioxialquileno en la estructura principal, en donde el grado total de polimerización de la cadena de polioxialquileno contenida en la cadena principal de L2a es 6 a 100, y L2b es un oligopéptido que comprende de 10 a 20 residuos de aminoácidos α naturales o no naturales unidos de una manera lineal; L3 es un residuo de aminoácido representado por la fórmula

[Fórmula química 55]



(en donde R^{201} es un grupo hidroxilo o un grupo amino,

[Fórmula química 56]



representa un punto de unión a un residuo de aminoácido adyacente en L2 y

[Fórmula química 57]



representa un punto de unión al grupo de unión C); C es el grupo de enlace C; el grupo amino N-terminal de L1 forma una unión amida con un grupo carbonilo al que se une R^{10} del grupo A formador de anillos o R^{110} del grupo B formador de anillos, donde R^{10} o R^{110} está sustituido con NH del grupo amino N-terminal; L1 y L2 están unidos entre sí mediante un enlace amida; y L2 y L3 están unidos entre sí mediante un enlace amida].

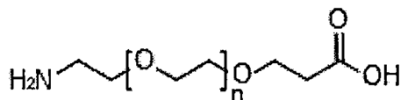
44. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque el residuo de aminoácido neutro contenido en L1 es un residuo de uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en Gly, Ser, D-Ser, N-metilglicina (NMeG) y β -alanina (bAla).

45. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 39 o 44, caracterizado además porque la cadena de polioxialquileno contenida en la estructura principal que está contenida en L2 es una cadena de PEG.

46. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la

reivindicación 45, caracterizado además porque el residuo de aminoácido no natural que comprende una cadena de PEG en la estructura principal, que está contenido en L2a, es un residuo de un aminoácido representado por la fórmula

[Fórmula química 58]



[en donde n representa un número entero de 5 a 40].

47. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado además porque el grado total de polimerización de la cadena de PEG es de 10 a 40.

48. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 43 o 44, caracterizado además por un α -aminoácido de L2b es glicina o N-metilglicina.

49. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el oligopéptido de L2b es oligo-N-metilglicina con 13 N-metilglicinas consecutivas.

50. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 49, caracterizado además porque L2 comprende un residuo de aminoácido no natural que comprende una cadena de PEG en una cadena lateral o un residuo de aminoácido no natural que comprende una cadena SG en una cadena lateral.

51. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado además porque el aminoácido no natural que comprende una cadena de PEG en una cadena lateral es KPEG.

52. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado además porque el aminoácido no natural que comprende una cadena de SG en una cadena lateral es KSG.

53. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 52, caracterizado además porque un total de 1 a 3 residuos de aminoácidos ácidos está contenido en una o más posiciones no adyacentes al grupo A formador de anillos o del grupo B formador de anillos en la cadena principal del oligopéptido de L1 y L2.

54. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque el residuo de aminoácido ácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, D-Asp, Glu, y D-Glu.

55. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 54, caracterizado además porque la L1 es un oligopéptido que comprende o consiste en la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Ser-Gly-Ser, NMeG-NMeG-NMeG-NMeG,

bAla-bAla-bAla-bAla, o Gly-Gly-Glu-Gly-Gly.

56. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque L1 es un oligopéptido que consiste en una secuencia de dos residuos de aminoácidos ácidos acoplados al extremo C de Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Ser-Gly-Ser, NMeG-NMeG-NMeG-NMeG, o bAla-bAla-bAla-bAla.

57. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado además porque el residuo de aminoácido ácido es un residuo Asp.

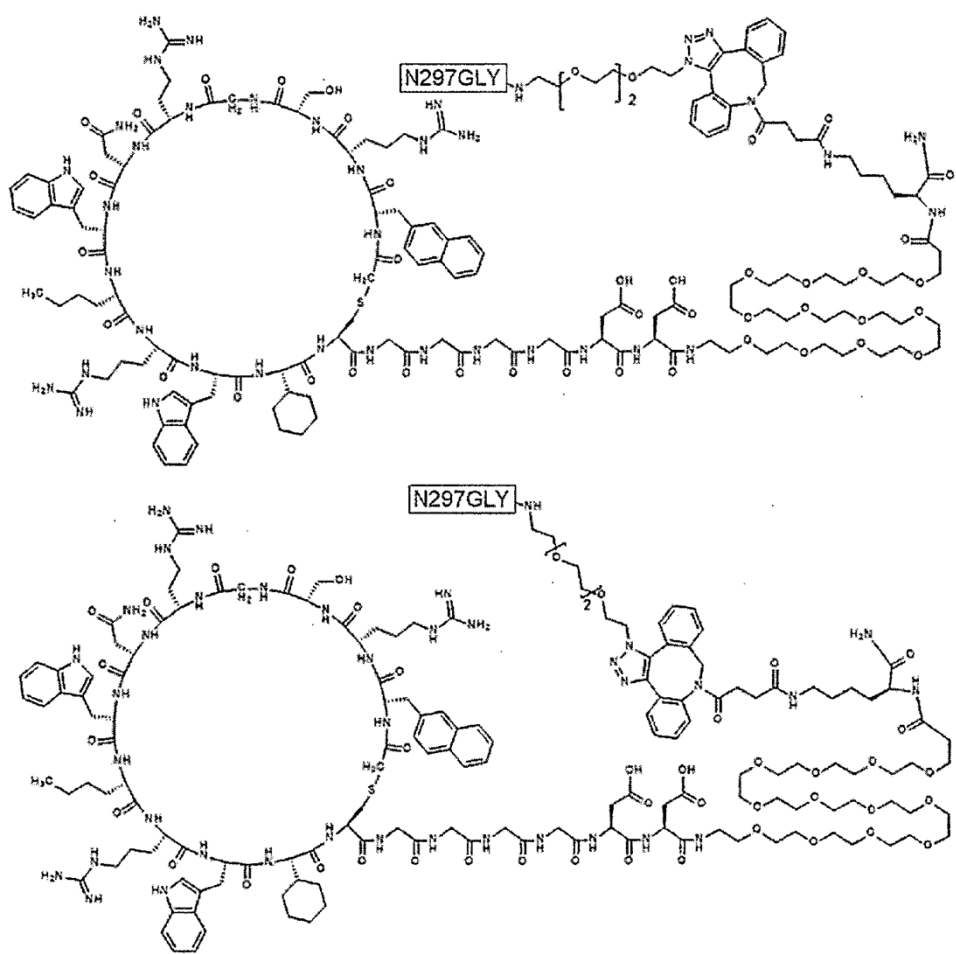
58. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 55, caracterizado además porque la L2 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Asp-Asp-KPEG-P12P-P12P, KSG-P12P-P12P, Asp-Asp-P12P, Asp-Asp-P12P-P12P, o Asp-Asp-P12P-KPEG-P12P.

59. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 58, caracterizado además porque L3 es un residuo Lys.

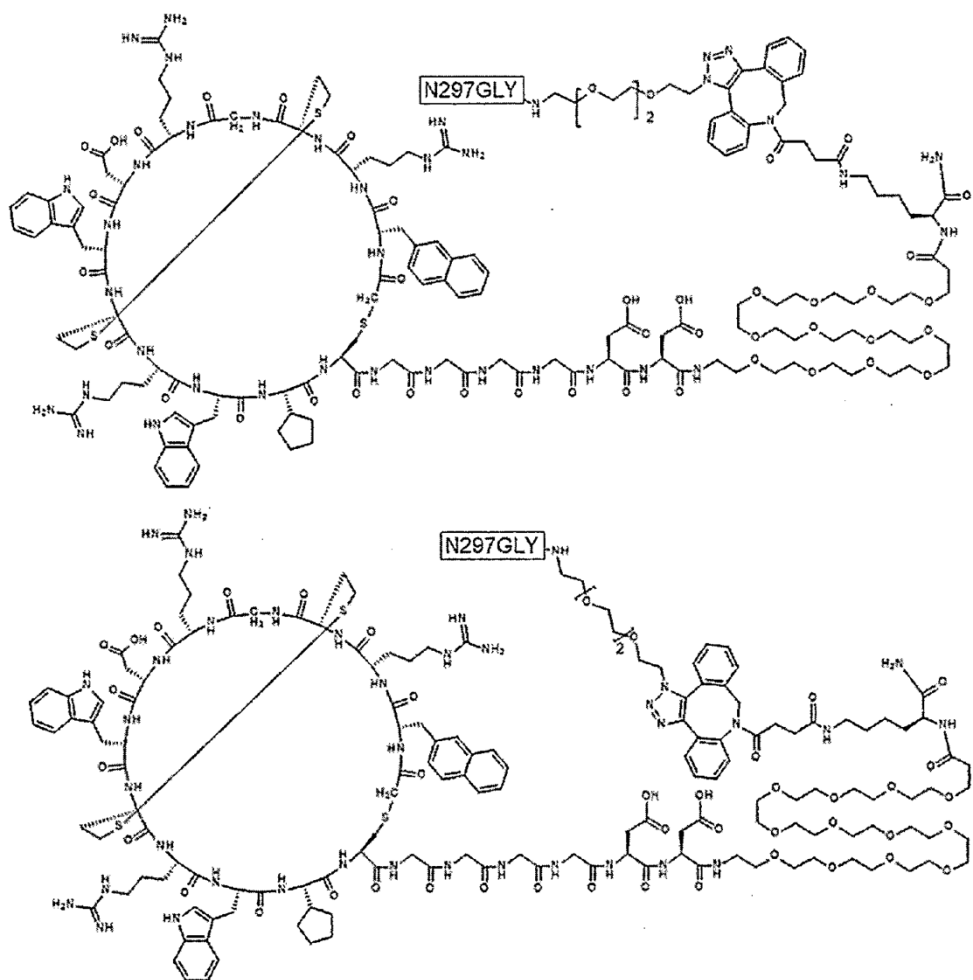
60. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado además porque la estructura de enlace es una estructura en la que L1 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly o Gly-Ser-Gly-Ser, L2a es un oligopéptido que consiste en la secuencia Asp-Asp-KPEG-P12P-P12P, y L3 es un residuo de Lys; una estructura en la que L1 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly, L2a es un oligopéptido que consiste en la secuencia KSG-P12P-P12P, y L3 es un residuo Lys; una estructura en la que L1 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly, L2a es un oligopéptido que consiste en la secuencia Asp-Asp-P12P, y L3 es un residuo Lys; una estructura en la que L1 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Gly-Ser-Gly-Ser, L2a es un oligopéptido que consiste en la secuencia Asp-Asp-P12P-P12P, y L3 es un residuo Lys; o una estructura en la que L1 es un oligopéptido que consiste en la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly, L2a es un oligopéptido que consiste en la secuencia Asp-Asp-P12P-KPEG-P12P, y L3 es un residuo Lys.

61. El conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el péptido cíclico y la estructura de enlace se representan por medio de cualquiera de las fórmulas:

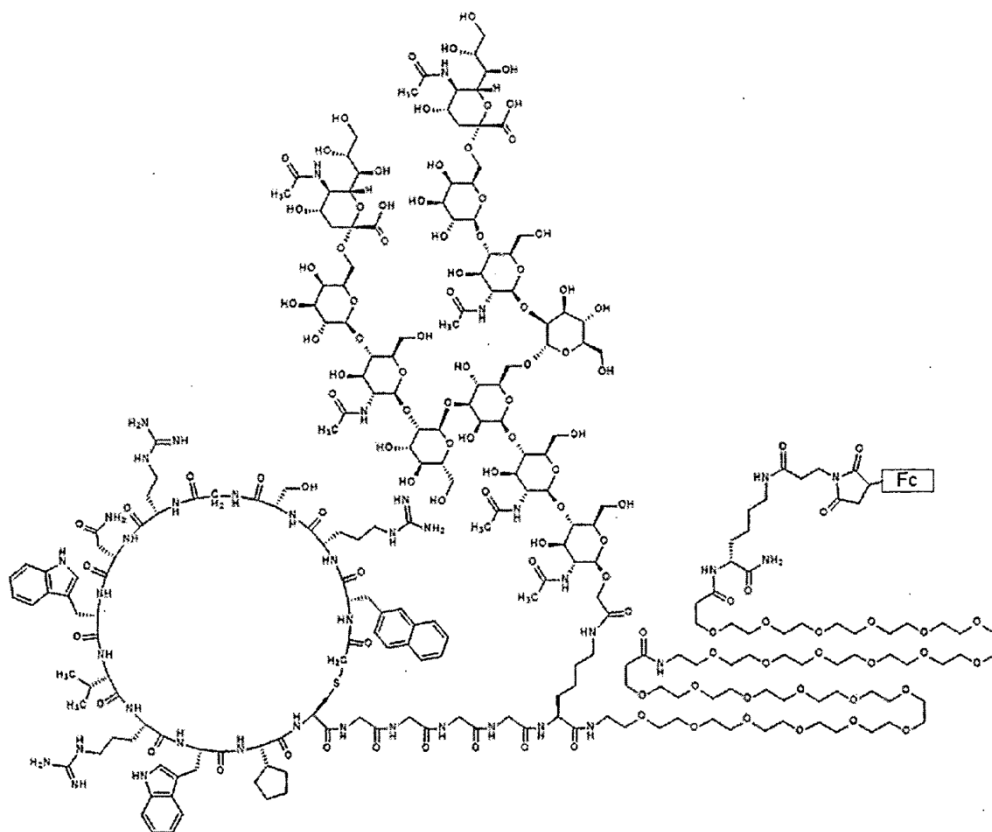
[Fórmula química 59]



[Fórmula química 60]

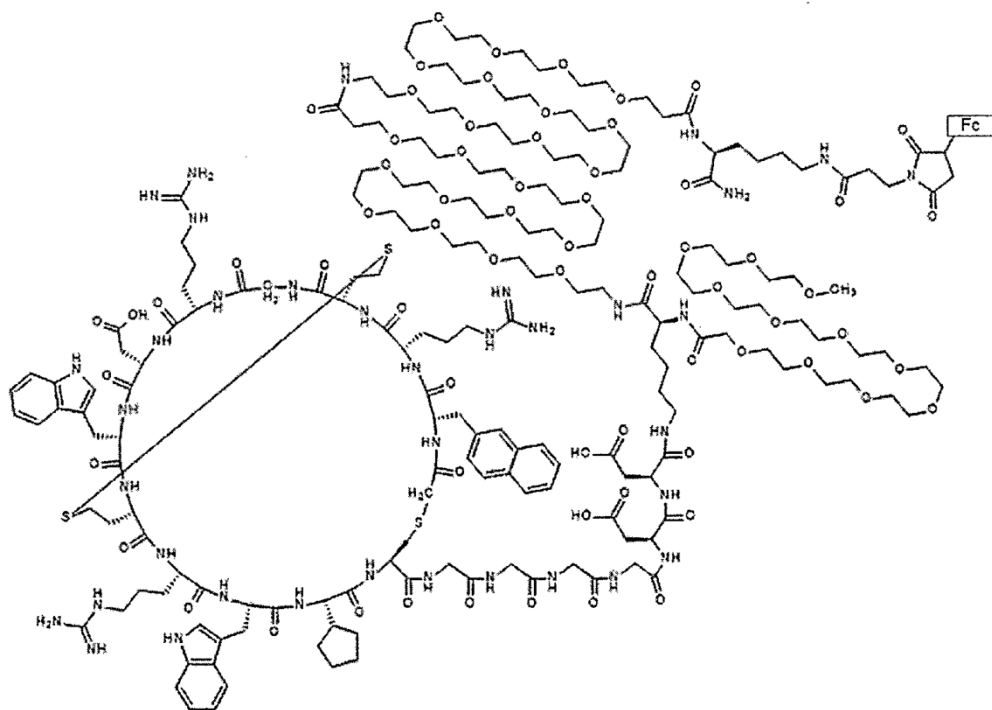


[Fórmula química 61]



y

[Fórmula química 62]



(en donde N297GLY representa la unión del anillo de 1,2,3-triazol contenido en el grupo de enlace C al extremo no reductor de glicano unido a N297 de la molécula que contiene Fc; y Fc representa la unión del grupo maleimida contenido en el grupo de enlace C al grupo tiol de un residuo de cisteína de la molécula que contiene Fc).

62. Una composición farmacéutica que comprende, como un componente activo, el conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 61.

63. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 62, para usarse en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse inhibiendo una función de TSP1.

64. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 63, para usarse en el tratamiento o profilaxis de isquemia crítica de extremidades, enfermedad arterial periférica o isquemia crónica que amenaza las extremidades.

65. Un agente mejorador de flujo sanguíneo que comprende, como un componente activo, el conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 61.

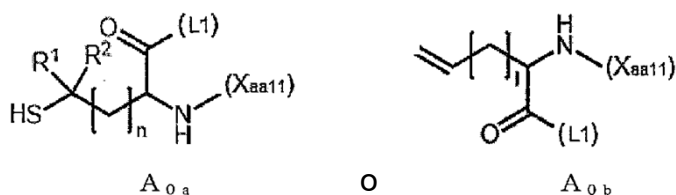
66. Un método para producir el conjugado o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 61, caracterizado además porque el método comprende los pasos de: (1) sintetizar un oligopéptido X-A-L o Z-B-L representado por la siguiente fórmula desde el lado C-terminal mediante un método de síntesis en fase sólida:

$X_{aa1}-X_{aa2}-X_{aa3}-X_{aa4}-X_{aa5}-X_{aa6}-X_{aa7}-X_{aa8}-X_{aa9}-X_{aa10}-X_{aa11}-A_0-L1-L2-L3$ o

$Z_{aa1}-Z_{aa2}-Z_{aa3}-Z_{aa4}-Z_{aa5}-Z_{aa6}-Z_{aa7}-Z_{aa8}-Z_{aa9}-Z_{aa10}-Z_{aa11}-Z_{aa12}-B_0-L1-L2-L3$

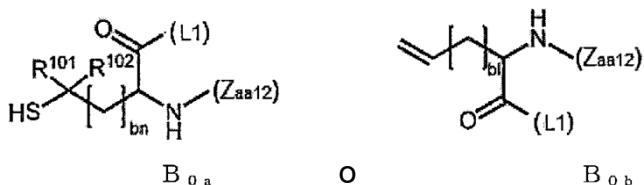
en donde X_{aa1} a X_{aa11} son como se definen en la reivindicación 1 (siempre que en la estructura de X_{aa3} y X_{aa8} , los grupos tiol permanezcan como están sin formar un enlace); L1 a L3 son como se definen en la reivindicación 43 (siempre que cuando L2 comprenda un residuo de un aminoácido no natural que comprende un glicano en una cadena lateral, el residuo se reemplace con un residuo Lys); Z_{aa1} a Z_{aa12} son como se definen en la reivindicación 11; A_0 es un residuo representado por la fórmula

[Fórmula química 63]



(en el que (X_{aa11}) representa un punto de unión a X_{aa11} , (L1) representa un punto de unión al residuo de aminoácido N-terminal en L1, y l y n son como se definen en la reivindicación 1; B_0 es un residuo representado por la fórmula

[Fórmula química 64]



(en el que (Z_{aa12}) representa un punto de unión a Z_{aa12}, (L1) representa un punto de unión al residuo de aminoácido N-terminal en L1, y bl y bn son como se definen en la reivindicación 11), (2) ciclar el oligopéptido sintetizado en la etapa (1) para producir un péptido cíclico mediante (a) unir el grupo amino N-terminal de X_{aa1} a A_{0a} para formar cualquiera de los grupos formadores de anillo A₁ a A₃ (que están acoplados a L1 en la posición de R¹⁰) en el oligopéptido X-A-L; (b) unir el grupo amino N-terminal de X_{aa1} a A_{0b} para formar el grupo formador de anillos A₄ a A₅ (que están acoplados a L1 en la posición de R¹⁰) en el oligopéptido X-A-L; (c) unir el grupo amino N-terminal de Z_{aa1} a B_{0a} para formar cualquiera de los grupos formadores de anillos B₁ a B₄ (que están acoplados a L1 en la posición de R¹⁰) en el oligopéptido Z-B-L; (d) unir el grupo amino N-terminal de Z_{aa1} a B_{0b} para formar el grupo formador de anillos B₅ a B₆ (que están acoplados a L1 en la posición de R¹⁰) en el oligopéptido Z-B-L; (3) cuando el oligopéptido X-A-L se sintetiza en el paso (1), permitiendo que los grupos tiol de X_{aa3} y X_{aa8} del oligopéptido X-A-L ciclado en el paso (2) formen un enlace representado por -S-S-, -S-CH₂-S- o -S-X-S- (donde X es como se define en la reivindicación 1) para proporcionar un péptido bicíclico; (4) cuando L2 comprende un residuo de un aminoácido no natural que comprende un glicano en una cadena lateral, que se reemplaza con un residuo Lys en el oligopéptido X-A-L o Z-B-L, introducir un glicano en el residuo Lys para formar de ese modo un residuo de un aminoácido no natural que comprende un glicano en una cadena lateral; (5) unir un grupo reactivo capaz de formar un grupo maleimida o un anillo de 1,2,3-triazol a L3; y (6) unir el péptido cíclico a la molécula portadora a través del grupo reactivo del paso (5).