

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490780 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.17

(51) Int. Cl. *A61K 38/29* (2006.01)  
*A61P 5/18* (2006.01)  
*A61K 47/60* (2017.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.21

---

(54) ЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЕМ РТН ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

---

(31) 21198228.5; 22193085.2

(32) 2021.09.22; 2022.08.31

(33) EP

(86) PCT/EP2022/076188

(87) WO 2023/046732 2023.03.30

(71) Заявитель:

АСЦЕНДИС ФАРМА БОУН  
ДИЗИЗИС А/С (DK)

(72) Изобретатель:

Спрогее Кеннетт (DK)

(74) Представитель:

Квашнин В.П. (RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединению РТН длительного действия для применения для снижения минеральной плотности костной ткани (BMD) у пациентов с повышенной BMD, а также к конкретному режиму дозирования такого соединения РТН длительного действия и другим связанным аспектам.

A1

202490780

202490780

A1

# ЛЕЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЕМ РТН ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

## ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению РТН длительного действия для применения для снижения минеральной плотности костной ткани (ВМД) у пациентов с повышенной ВМД, а также к конкретному режиму дозирования такого соединения РТН длительного действия.

Обнаружение высокой минеральной плотности костной ткани (ВМД) при обычном двухэнергетическом рентгеновском абсорбциометрическом сканировании (DXA) не является редкостью и чаще всего отражает дегенеративное заболевание. Измерение ВМД играет важную роль в оценке остеопороза и риска переломов. В клинической практике ВМД чаще всего измеряют с помощью DXA. Затем ВМД сравнивается с эталонной популяцией по возрасту, этнической принадлежности и полу для расчета Т- и Z-показателей, которые представляют собой количество стандартных отклонений, на которые измеренная ВМД отличается от средней ВМД молодого взрослого населения (Т-показатель) или население соответствующего возраста (Z-показатель), соответственно. Помимо того, что DXA является ценным диагностическим инструментом для выявления наиболее распространенной формы заболевания костей, остеопороза, оно также может использоваться для выявления лиц с ВМД выше среднего, что представляет собой Z-показатель  $VMD > 0$ .

Ежедневные инъекции пептидов РТН широко используются для лечения заболеваний с низкой ВМД, особенно остеопороза. При периодическом введении РТН мощно стимулирует рост кортикальных и трабекулярных костей у людей. Помимо того, что РТН одобрен для лечения остеопороза, он также полезен для лечения гипопаратиреоидизма. Действительно, ежедневная инъекция РТН(1-84) одобрена в качестве дополнения к кальцию и витамину D для контроля гипокальциемии у пациентов с гипопаратиреоидизмом. Хотя эта терапия эффективна для контроля уровня кальция в сыворотке, наблюдаются изменения ВМД. Пациенты с гипопаратиреоидизмом часто имеют высокую ВМД из-за снижения метаболизма костной ткани в результате недостаточного уровня ПТГ, а тяжесть повышенной ВМД имеет тенденцию коррелировать с продолжительностью заболевания. После терапии РТН(1-84) и без того высокая ВМД еще больше увеличивается во многих участках скелета. Например, ВМД поясничного отдела позвоночника увеличилась на 3,2% за 24 месяца ( $P = 0,01$ ). На 6-м году наблюдалось дальнейшее значительное увеличение по сравнению с 2-м годом ( $P =$

0,003). К 6 году средний прирост по сравнению с исходным уровнем составил 3,8% ( $P = 0,004$ ). BMD шейки бедра увеличилась на 2,6% ( $P = 0,04$ ) на 3-м году, но не отличалась от исходного уровня на 6-м году. Общая BMD бедра увеличилась через 3 года (2,1% от исходного уровня,  $P = 0,04$ ) и оставалась стабильной в течение 6-го года (2,4). % от исходного уровня,  $P=0,02$  от исходного уровня). Напротив, наблюдалась потеря кортикальной костной массы, а BMD снижалась в дистальной трети лучевой кости на 3-м году жизни ( $P=0,04$  по сравнению с исходным уровнем), а затем продолжала снижаться на 6-м году жизни до T-показателя -0,28 со средней потерей 4,4. % ( $P = 0,0001$  по сравнению с исходным уровнем) на момент завершения исследования. (J Clin Endocrinol Metab 101: 2742–2750, 2016).

Следовательно, существует потребность в эффективном лечении заболеваний костей, связанных с изменениями BMD, способном нормализовать BMD.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению РТН длительного действия для применения для снижения минеральной плотности костной ткани (BMD) у пациента с повышенной BMD.

Неожиданно было обнаружено, что ежедневные инъекции соединения РТН длительного действия приводят к первоначальному увеличению маркеров ремоделирования костей, которые нормализуются при длительной терапии. Изменение костных маркеров было связано с первоначальным снижением BMD в трабекулярных участках на 26 неделе, а затем стабилизировалось и оставалось в нормальном диапазоне на 58 неделе. Изменения маркеров ремоделирования костей наблюдались в ответ на терапию. К 26 неделе средние значения как анаболического маркера P1NP, так и резорбтивного маркера СТх увеличились в пределах нормального диапазона или чуть выше нормального диапазона соответственно. При длительной терапии уровни P1NP и СТх падали до среднего нормального диапазона, что отражает нормализацию ремоделирования костей. Это сопровождалось стабилизацией Z-показателей BMD. Маркеры костеобразования P1NP и маркер костной резорбции СТх увеличивались по сравнению с нижней границей нормы на исходном уровне, достигали пика в первые недели лечения и имели тенденцию к постепенному снижению до норм, соответствующих возрасту и полу, в течение 110 недели.

Поскольку BMD нормализуется и из скелета высвобождается меньше кальция, при заболеваниях, при которых введенное соединение РТН длительного действия также поддерживает нормальный уровень кальция в сыворотке, может потребоваться титрование дозы в сторону увеличения, чтобы компенсировать меньшее высвобождение кальция из костей.

Лечение ежедневными инъекциями соединения РТН длительного действия продемонстрировало начальное усиление ремоделирования кости и тенденцию к мобилизации кальция из чрезмерно плотного скелета у взрослых с гипопаратиреозом. Средние Z-показатели BMD оставались выше нуля для всех интересующих областей (поясничный отдел позвоночника L1-L4, шейка бедренной кости, все бедро и дистальная 1/3 лучевой кости). В аксиальных участках участники с более продолжительным гипопаратиреозом имели более высокие исходные Z-показатели и большее числовое снижение Z-показателей на 110-й неделе.

Пациенты с гипопаратиреозом имеют аномально повышенную BMD в трабекулярной кости, и чем дольше они страдают этим заболеванием, тем более выраженным становится увеличение BMD, в то время как кортикальная кость, по видимому, не поражается. Введение соединения РТН длительного действия корректировало BMD только в тех местах, где BMD была аномальной, т.е. в трабекулярной кости, и BMD стабилизируется, как только BMD приближается к нормам, соответствующим возрасту и полу.

В настоящем изобретении используются термины, имеющие следующее значение.

Используемый в настоящем документе термин «повышенная BMD» или «повышенная минеральная плотность костной ткани» относится к Z-показателю выше 0, например, к Z-показателю, который составляет по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 1, по меньшей мере 1,2 или по меньшей мере 1,5. Z-показатель представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего для здорового населения по полу, этнической принадлежности и возрасту и рассчитывается по следующему уравнению:

$$\left[ \frac{\text{измеренная BMD} - \text{средняя BMD для соответствующей по возрасту популяции}}{\text{SD для соответствующей по возрасту популяции}} \right]$$

при этом BMD измеряют с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (сокращенно «DXA» или «DEXA»).

Используемые в настоящем документе термины «в пределах нормального уровня» и «в пределах нормального диапазона» в отношении уровней кальция (sCa) в сыворотке относятся к уровню кальция, обычно обнаруживаемому у субъекта данного вида, пола и возраста, представленному в виде приведенного диапазона по нижней границе нормы и верхней границе нормы. У людей нормальный уровень в некоторых вариантах осуществления соответствует уровню кальция в сыворотке выше 8,5 мг/дл (с поправкой на альбумин). У человека верхняя граница нормы составляет 10,5 мг/дл.

Используемые в настоящем документе термины «уровень кальция в сыворотке выше 8,5 мг/дл» и «верхний предел нормы составляет 10,5 мг/дл» относятся к концентрациям кальция, скорректированным с помощью альбумина. Используемый в настоящем документе термин «скорректированный по альбумину» в отношении уровней кальция означает, что измеренный уровень кальция в сыворотке корректируется на кальций, связанный с альбумином, в соответствии со следующей формулой:

уровень кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (мг/дл) = измеренный общий кальций (мг/дл) + 0,8 (4,0 - сывороточный альбумин [г/дл]).

В настоящем документе термин «PTH» относится ко всем полипептидам PTH, предпочтительно из видов млекопитающих, более предпочтительно из человека и видов млекопитающих, более предпочтительно из видов человека и мыши, а также к их вариантам, аналогам, ортологам, гомологам и производным и их фрагментам, которые характеризуются повышением экскреции сывороточного кальция и почечного фосфора и снижением экскреции сывороточного фосфора и почечного кальция. Термин «PTH» также относится ко всем полипептидам PTHrP, таким как полипептид SEQ ID NO:121, которые связываются и активируют общий рецептор PTH/PTHrP1. Предпочтительно термин «PTH» относится к полипептиду PTH с SEQ ID NO:51, а также к его вариантам, гомологам и производным, проявляющим по существу одинаковую биологическую активность, т.е. повышающую экскрецию сывороточного кальция и почечного фосфора и снижающую экскрецию сывороточного фосфора почечного кальция.

Согласно определенным вариантам осуществления термин «PTH» относится к следующим полипептидным последовательностям:

SEQ ID NO:1 (PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAKSQ

SEQ ID NO:2 (PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAKS

SEQ ID NO:3 (PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAK

SEQ ID NO:4 (PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNVLTAKA

SEQ ID NO:5 (PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTK

SEQ ID NO:6 (PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNL

SEQ ID NO:7 (PTH 1-78)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNL

SEQ ID NO:8 (PTH 1-77)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNV

SEQ ID NO:9 (PTH 1-76)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADV

SEQ ID NO:10 (PTH 1-75)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADV

SEQ ID NO:11 (PTH 1-74)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKAD

SEQ ID NO:12 (PTH 1-73)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKA

SEQ ID NO:13 (PTH 1-72)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADK

SEQ ID NO:14 (PTH 1-71)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEAD

SEQ ID NO:15 (PTH 1-70)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEA

SEQ ID NO:16 (PTH 1-69)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGE

SEQ ID NO:17 (PTH 1-68)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLG

SEQ ID NO:18 (PTH 1-67)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSL

SEQ ID NO:19 (PTH 1-66)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKS

SEQ ID NO:20 (PTH 1-65)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEK

SEQ ID NO:21 (PTH 1-64)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHE

SEQ ID NO:22 (PTH 1-63)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESH

SEQ ID NO:23 (PTH 1-62)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVES

SEQ ID NO:24 (PTH 1-61)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVE

SEQ ID NO:25 (PTH 1-60)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLV

SEQ ID NO:26 (PTH 1-59)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVL

SEQ ID NO:27 (PTH 1-58)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNV

SEQ ID NO:28 (PTH 1-57)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDN  
SEQ ID NO:29 (PTH 1-56)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KED  
SEQ ID NO:30 (PTH 1-55)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KE  
SEQ ID NO:31 (PTH 1-54)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
K  
SEQ ID NO:32 (PTH 1-53)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
SEQ ID NO:33 (PTH 1-52)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR  
SEQ ID NO:34 (PTH 1-51)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR  
SEQ ID NO:35 (PTH 1-50)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR  
SEQ ID NO:36 (PTH 1-49)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS  
SEQ ID NO:37 (PTH 1-48)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS  
SEQ ID NO:38 (PTH 1-47)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG  
SEQ ID NO:39 (PTH 1-46)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA  
SEQ ID NO:40 (PTH 1-45)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD  
SEQ ID NO:41 (PTH 1-44)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR  
SEQ ID NO:42 (PTH 1-43)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP  
SEQ ID NO:43 (PTH 1-42)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA

SEQ ID NO:44 (PTH 1-41)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL  
SEQ ID NO:45 (PTH 1-40)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP  
SEQ ID NO:46 (PTH 1-39)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA  
SEQ ID NO:47 (PTH 1-38)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG  
SEQ ID NO:48 (PTH 1-37)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL  
SEQ ID NO:49 (PTH 1-36)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA  
SEQ ID NO:50 (PTH 1-35)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV  
SEQ ID NO:51 (PTH 1-34)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF  
SEQ ID NO:52 (PTH 1-33)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN  
SEQ ID NO:53 (PTH 1-32)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH  
SEQ ID NO:54 (PTH 1-31)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV  
SEQ ID NO:55 (PTH 1-30)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD  
SEQ ID NO:56 (PTH 1-29)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ  
SEQ ID NO:57 (PTH 1-28)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL  
SEQ ID NO:58 (PTH 1-27)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK  
SEQ ID NO:59 (PTH 1-26)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK  
SEQ ID NO:60 (PTH 1-25)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR  
SEQ ID NO:61 (амидированный PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTKAKSQ, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:62 (амидированный PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTKAKS, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:63 (амидированный PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTKAK, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:64 (амидированный PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTKA, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:65 (амидированный PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLTK, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:66 (амидированный PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNLТ, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:67 (амидированный PTH 1-78)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNL, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:68 (амидированный PTH 1-77)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVNV, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:69 (амидированный PTH 1-76)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADVН, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:70 (амидированный PTH 1-75)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKADV, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:71 (амидированный PTH 1-74)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKAD, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:72 (амидированный PTH 1-73)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADKA, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:73 (амидированный PTH 1-72)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEADK, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:74 (амидированный PTH 1-71)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEAD, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:75 (амидированный PTH 1-70)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGEA, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:76 (амидированный PTH 1-69)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLGE, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:77 (амидированный PTH 1-68)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSLG, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:78 (амидированный PTH 1-67)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKSL, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:79 (амидированный PTH 1-66)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEKS, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:80 (амидированный PTH 1-65)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHEK, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:81 (амидированный PTH 1-64)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESHE, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:82 (амидированный PTH 1-63)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVESH, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:83 (амидированный PTH 1-62)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVES, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:84 (амидированный PTH 1-61)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLVE, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:85 (амидированный PTH 1-60)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVLV, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:86 (амидированный PTH 1-59)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNVL, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:87 (амидированный PTH 1-58)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDNV, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:88 (амидированный PTH 1-57)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KEDN, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:89 (амидированный PTH 1-56)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KED, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:90 (амидированный PTH 1-55)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
KE, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:91 (амидированный PTH 1-54)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK  
K, где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:92 (амидированный PTH 1-53)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK,  
где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:93 (амидированный PTH 1-52)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR,  
где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:94 (амидированный PTH 1-51)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR,  
где С-конец является амидированным  
SEQ ID NO:95 (амидированный PTH 1-50)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR, где  
С-конец является амидированным

SEQ ID NO:96 (амидированный PTH 1-49)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ, где  
С-конец является амидированным

SEQ ID NO:97 (амидированный PTH 1-48)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS, где С-  
конец является амидированным

SEQ ID NO:98 (амидированный PTH 1-47)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG, где С-  
конец является амидированным

SEQ ID NO:99 (амидированный PTH 1-46)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA, где С-  
конец является амидированным

SEQ ID NO:100 (амидированный PTH 1-45)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:101 (амидированный PTH 1-44)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:102 (амидированный PTH 1-43)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:103 (амидированный PTH 1-42)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:104 (амидированный PTH 1-41)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:105 (амидированный PTH 1-40)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:106 (амидированный PTH 1-39)  
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA, где С-конец  
является амидированным

SEQ ID NO:107 (амидированный PTH 1-38)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:108 (амидированный PTH 1-37)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:109 (амидированный PTH 1-36)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:110 (амидированный PTH 1-35)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:111 (амидированный PTH 1-34)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:112 (амидированный PTH 1-33)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:113 (амидированный PTH 1-32)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:114 (амидированный PTH 1-31)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:115 (амидированный PTH 1-30)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:116 (амидированный PTH 1-29)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:117 (амидированный PTH 1-28)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:118 (амидированный PTH 1-27)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:119 (амидированный PTH 1-26)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:120 (амидированный РТН 1-25)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR, где С-конец является амидированным

SEQ ID NO:121 (РТНrP)

AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHТАEIRATSEVSPNSKPSNTKNHP  
VRFSGSDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKGGKGGKPGKRKEQEKKKRRRTRSAWLD  
SGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSRRH

и последовательностям, имеющим по меньшей мере 90%, как например, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% гомологии с ними.

Термины «молекула РТН» и «фрагмент РТН» также включают конъюгаты поли(аминокислот), которые имеют последовательность, как описано выше, но имеют основную цепь, которая содержит как амидные, так и неамидные связи, такие как сложноэфирные связи, как, например, у депсипептидов. Депсипептиды представляют собой цепочки аминокислотных остатков, основная цепь которых содержит как амидные (пептидные), так и сложноэфирные связи. Соответственно, термин «боковая цепь», используемый в настоящем документе, относится либо к фрагменту, присоединенному к альфа-углероду аминокислотного фрагмента, если аминокислотный фрагмент соединен через аминные связи, например, в белках и пептидах, либо к любому содержащему атом углерода фрагменту, присоединенному к основной цепи конъюгата полиаминокислоты, как, например, в случае депсипептидов. Согласно определенным вариантам осуществления термин «РТН» относится к последовательностям, основная цепь которых образована за счет амидных (пептидных) связей.

В настоящем документе термин «соединение РТН длительного действия» относится к соединению, содержащему молекулу РТН или фрагмент РТН, которое способно поддерживать реакцию PD, например, повышать уровни кальция в сыворотке, по меньшей мере, в течение 24 часов после введения.

В настоящем документе термин «соединение РТН с пролонгированным высвобождением» относится к любому соединению, конъюгату, кристаллу или смеси, которое содержит по меньшей мере одну молекулу РТН или фрагмент РТН и из которого по меньшей мере одна молекула РТН или фрагмент РТН высвобождается с периодом полувывысвобождения по меньшей мере 12 часов.

Используемые в настоящем документе термины «период полувывысвобождения» и «период полужизни» относятся к времени, необходимому в физиологических условиях (т.е. водный буфер, рН 7,4, 37°C) до тех пор, пока половина всех молекул РТН или

фрагментов РТН, соответственно, соединения РТН с пролонгированным высвобождением не высвободится.

Термин «пептид», используемый в настоящем документе, относится к цепи, состоящей по меньшей мере из 2 и до 50 аминокислотных мономерных фрагментов, которые также могут называться «аминокислотными остатками», связанными пептидными (амидными) связями. Аминокислотные мономеры могут быть выбраны из группы, состоящей из протеиногенных аминокислот и непротеиногенных аминокислот, и могут представлять собой D- или L-аминокислоты. Термин «пептид» также включает пептидомиметики, такие как пептоиды, бета-пептиды, циклические пептиды и депсипептиды, и охватывает такие пептидомиметические цепи, содержащие до 50 мономерных фрагментов включительно. В настоящем документе термин «белок» относится к цепи, состоящей из более чем 50 аминокислотных мономерных фрагментов, которые также могут называться «аминокислотными остатками», связанными пептидными связями, в которых предпочтительно не более 12000 аминокислотных мономеров связаны пептидными связями, например, не более 10000 аминокислотных мономерных фрагментов, не более 8000 аминокислотных мономерных фрагментов, не более 5000 аминокислотных мономерных фрагментов или не более 2000 аминокислотных мономерных фрагментов. Для упрощения фрагменты РТН и молекулы РТН обычно называются в настоящем документе «полипептидами».

Как применяется в настоящей заявке, термин «физиологические состояния» относятся к водному буферу при pH 7.4, 37°C.

Как применяется в настоящей заявке термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей один или более активных ингредиентов, таких как, например, по меньшей мере одно РТН соединение длительного действия, и один или более эксципиентов, а также любой продукт, который, прямо или косвенно, является результатом комбинации, комплексообразования или агрегация любых двух или более ингредиентов композиции, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению охватывает любую композицию, полученную путем смешивания одного или более РТН соединений длительного действия и фармацевтически приемлемого эксципиента.

Как применяется в настоящей заявке, термин «эксципиент» относится к разбавителю, вспомогательному средству или носителю, совместно с которым вводится терапевтическое средство, как например, лекарственное средство или пролекарство. Такой фармацевтический эксципиент может представлять собой стерильную жидкость, такую

как вода и масла, включая жидкости нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, включая, но без ограничения к этому, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, сезамовое масло и тому подобное. Вода является предпочтительным эксципиентом, когда фармацевтическая композиция вводится перорально. Солевой раствор и водный раствор декстрозы являются предпочтительными наполнителями, когда фармацевтическая композиция вводится внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно применяются в качестве жидких эксципиентов для инъеклируемых растворов. Подходящие фармацевтические эксципиенты включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит, трегалозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицерин моностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и тому подобное. Композиция при желании может содержать также небольшие количества увлажняющих или эмульгирующих средств, рН-буферных средств, таких как, например, ацетат, сукцинат, трис, карбонат, фосфат, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислота, MES (2-(N-морфолин)этансульфокислота) или может содержать детергенты, такие как Tween, полоксамеры, полоксамины, CHAPS, Igepal, или аминокислоты, такие как, например, глицин, лизин или гистидин. Такие фармацевтические композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков или составов с замедленным высвобождением. Фармацевтическая композиция может иметь вид суппозитория, с традиционными связующими средствами и эксципиентами, такими как триглицериды. Состав для перорального введения может содержать стандартные эксципиенты, такие как фармацевтические марки маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы, карбоната магния и т.д. Такие композиции содержат терапевтически эффективное количество лекарственного средства или фрагмента лекарственного средства, вместе с подходящим количеством эксципиента, так чтобы получилась форма, подходящая для введения пациенту. Состав должен соответствовать способу введения.

Как применяется в настоящей заявке термин “жидкая композиция” относится к смеси, содержащей растворимое в воде соединение РТН длительного действия и один или более растворителей, как например, воду.

Термин “композиция в виде суспензии” относится к смеси, содержащей нерастворимое в воде соединение РТН длительного действия и один или более растворителей, как например, воду.

Как применяется в настоящей заявке, термин “сухая композиция” означает, что фармацевтическая композиция обеспечивается в сухой форме. Подходящими способами

сушки является распылительная сушка и лиофилизация, т.е. сушка замораживанием. Такая сухая композиция пролекарства имеет остаточное содержание воды, равное максимум 10 %, предпочтительно менее 5% и более предпочтительно менее 2%, как определено по методу Карла Фишера. Согласно определенным вариантам осуществления такая сухая фармацевтическая композиция высушивается посредством лиофилизации.

Термин “лекарственное средство”, как применяется в настоящей заявке, относится к веществу, такому как РТН, применяемому для лечения, облегчения, профилактики или диагностике заболевания или, в противном случае, для улучшения физического или умственного здоровья. Если лекарственное средство конъюгирована с другим фрагментом, фрагмент полученного продукта, который происходит из лекарственного средства, обозначается как “фрагмент лекарственного средства”.

Как применяется в настоящей заявке термин “пролекарство” относится к конъюгату, содержащему фрагмент лекарственного средства, обратимо и ковалентно соединенный со специализированной защитной группой через обратимый линкерный фрагмент, также упоминаемый как “обратимый линкерный фрагмент пролекарства” или «обратимый линкерный фрагмент», который содержит обратимую связь с биологически активным фрагментом, и где специализированная защитная группа изменяет или уменьшает нежелательные свойства в родоначальной молекуле. Это также включает усиления желательных свойств лекарственного средства и подавление нежелательных свойств. Специализированная нетоксичная защитная группа обозначается как “носитель”. Пролекарство высвобождает обратимо и ковалентно связанный фрагмент лекарственного средства в форме соответствующего ему лекарственного средства. Другими словами, пролекарство представляет собой конъюгат, содержащий фрагмент лекарственного средства, который обратимо и ковалентно конъюгирован с фрагментом-носителем через обратимый линкерный фрагмент пролекарства, где ковалентное или обратимое конъюгирование носителя с обратимым линкерным фрагментом пролекарства является либо непосредственным, либо через спейсер. Такой конъюгат высвобождает прежде конъюгированный фрагмент лекарственного средства в форме свободного немодифицированного лекарственного средства.

Термины “биodeградируемая связь” или “обратимая связь” означает связь, которая является гидролитически разрушаемой, т.е. расщепляемой, в отсутствие ферментов при физиологических условиях (водный буфер при рН 7.4, 37°C) с периодом полувывсвобождения в интервале от одного часа до трех месяцев, согласно определенным вариантам осуществления от одного часа до двух месяцев, согласно определенным вариантам осуществления от одного часа до одного месяца, согласно определенным

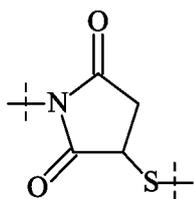
вариантам осуществления от одного часа до трех недель, согласно определенным вариантам осуществления от одного часа до двух недель, согласно определенным вариантам осуществления от 12 часов до двух недель, согласно определенным вариантам осуществления от 12 часов до одной недели. Соответственно, стабильная связь представляет собой связь, имеющую период полувывсвобождения при физиологических условиях (водный буфер при pH 7.4, 37°C), равный более чем три месяца.

Как применяется в настоящей заявке, термин “бесследный линкер пролекарства” или «бесследный линкер» означает обратимый линкер пролекарства, т.е. линкерный фрагмент, обратимо и ковалентно соединяющий фрагмент лекарственного средства с носителем, который при расщеплении высвобождает лекарственное средство в его свободной форме. Как применяется в настоящей заявке, термин “свободная форма” лекарственного средства означает лекарственное средство в его немодифицированной, фармакологически активной форме.

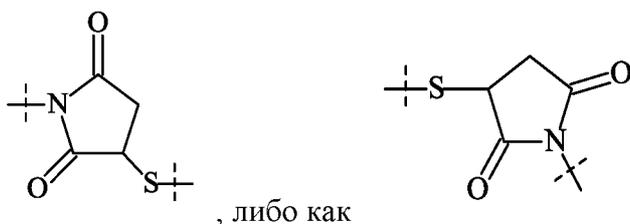
Используемый в настоящем документе термин «реагент» означает химическое соединение, которое содержит по меньшей мере одну функциональную группу для реакции с функциональной группой другого химического соединения или лекарственного средства. Понятно, что лекарственное средство, содержащее функциональную группу, такую как первичная или вторичная аминная или гидроксильная функциональная группа, также является реагентом.

В настоящем документе термин «фрагмент» означает часть молекулы, в которой отсутствует один или несколько атомов по сравнению с соответствующим реагентом. Если, например, реагент формулы «Н-Х-Н» реагирует с другим реагентом и становится частью продукта реакции, соответствующая часть продукта реакции имеет структуру «Н-Х-» или «-Х-», тогда как каждый «-» указывает на присоединение к другому фрагменту. Соответственно, фрагмент лекарственного средства высвобождается из пролекарства лекарственного средства.

Понятно, что если обеспечивается химическая структура группы атомов, где группа атомов присоединяется к по меньшей мере одному другому фрагменту или прерывает фрагмент, указанная химическая структура может быть присоединена к по меньшей мере одному другому или прерываемому фрагменту в любой ориентации, если иного не указано. Например, фрагмент «-C(O)N(R<sup>1</sup>)-» может быть присоединен к двум фрагментам или прерывать фрагмент либо как «-C(O)N(R<sup>1</sup>)-», либо как «-N(R<sup>1</sup>)C(O)-». Подобным образом, фрагмент



может быть присоединен к двум фрагментам или может прерывать фрагмент либо как



Как применяется в настоящей заявке, термин “функциональная группа” означает группу атомов, которая может реагировать с другими группами атомов. Функциональные группы включают, но без ограничения к этому, следующие группы: карбоновая кислота, первичный и вторичный амин, малеимид, тиол, сульфоновая кислота, карбонат, карбамат, гидроксил, альдегид, кетон, гидразин, изоцианат, изотиоцианат, фосфорная кислота, фосфоновая кислота, галоацетил, алкилгалогенид, акрилоил, арилфторид, гидроксилламин, дисульфид, сульфонамиды, серная кислота, винилсульфон, винилкетон, диазоалкан, оксиран и азиридин.

В случае, если соединение РТН длительного действия содержат одну или более кислотных или основных групп, настоящее изобретение включает также их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически применимые соли. Таким образом, соединение РТН длительного действия, содержащее кислотные группы, могут применяться по настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или аммониевых солей. Более конкретные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли аммония или с органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтаноламин или аминокислоты. Соединение РТН длительного действия, содержащее одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и использоваться согласно настоящему изобретению в форме их аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлорид водорода, бромид водорода, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, нафталинсульфокислоту, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту,

салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалоиловую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные квалифицированным специалистам в данной области. Специалистам в данной области техники известно превращение основной группы в катион, такие как алкилирование аминной группы с получением положительно заряженной аммониевой группы и соответствующего противоиона соли. Если соединение РТН длительного действия одновременно содержат кислотные и основные группы, настоящее изобретение также включает, в дополнение к упомянутым солевым формам, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли могут быть получены обычными методами, известными квалифицированным специалистам в данной области, например, путем контакта этих соединений с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергирующем средстве, или путем анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений, которые, вследствие низкой физиологической совместимости не пригодны непосредственно для применения в фармацевтических продуктах, но которые могут использоваться, например, как промежуточные соединения для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество, которое не наносит вред при введении пациенту и предпочтительно одобрено надзорным органом, таким как ЕМЕА (Европа) и/или FDA (США) и/или любым другим национальным надзорным органом для применения в отношении животных, предпочтительно человека.

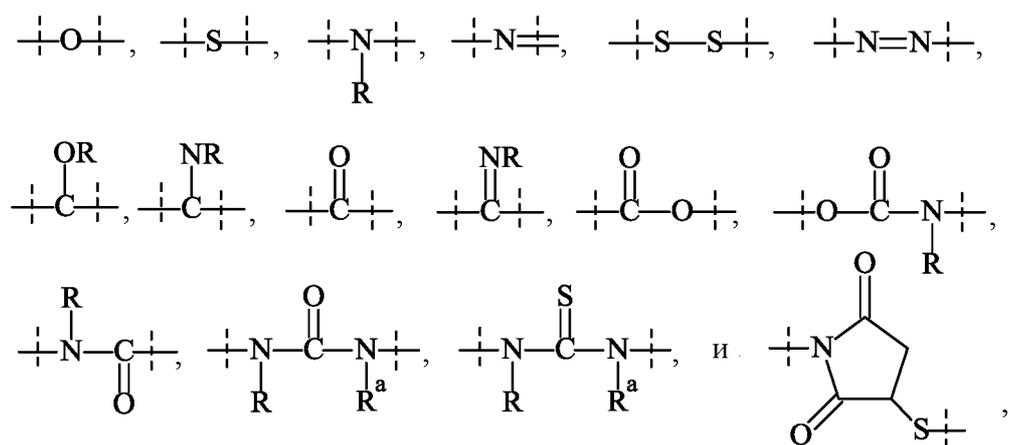
Как применяется в настоящей заявке термин “около” в комбинации с числовым значением применяется для указания на диапазон в интервале и включая числовое значение плюс и минус не более 10% от указанного числового значения, более предпочтительно не более 8% от указанного значения, даже более предпочтительно не более 5% от указанного значения и наиболее предпочтительно не более 2% от указанного значения. Например, фраза “около 200” применяется для обозначения диапазона в интервале и включая 200 +/- 10%, т.е. в интервале и включая 180 - 220; предпочтительно 200 +/- 8%, т.е. в интервале и включая 184 - 216; даже более предпочтительно в интервале и включая 200 +/- 5%, т.е. в интервале и включая 190 - 210; и наиболее предпочтительно 200 +/- 2%, т.е. в интервале и включая 196 - 204. Понятно, что процент, приведенный как “около 20%” не означает “20% +/- 10%”, т.е. в интервале и включая 10 - 30%, но “около

20%” означает в интервале и включая 18 - 22%, т.е. плюс и минус 10% от числового значения, которое равно 20.

Как применяется в настоящей заявке, термин «полимер» означает молекулу, содержащую повторяющиеся структурные единицы, т.е. мономеры, связанные химическими связями линейным, кольцевым, разветвленным, сшитым или дендримерным образом или их комбинацией, которая может быть синтетического или биологического происхождения или комбинацией обоих. Понятно, что полимер может также содержать одну или более других химических групп и/или фрагментов, таких как, например, одна или более функциональные группы. Предпочтительно, растворимый полимер имеет молекулярную массу, равную по меньшей мере 0.5 кДа, например, молекулярную массу, равную по меньшей мере 1 кДа, молекулярную массу, равную по меньшей мере 2 кДа, молекулярную массу, равную по меньшей мере 3 кДа, или молекулярную массу, равную по меньшей мере 5 кДа. Если полимер является растворимым, он предпочтительно имеет молекулярную массу, равную самое большее 1000 кДа, как например, самое большее 750 кДа, как например, самое большее 500 кДа, как например, самое большее 300 кДа, как например, самое большее 200 кДа, как например, самое большее 100 кДа. Понятно, что для нерастворимых полимеров, как например, гидрогели, нет значимых диапазонов молекулярной массы. Понятно также, что белок представляет собой полимер, в котором аминокислоты являются повторяющимися структурными звеньями, даже не смотря на то, что боковые цепи каждой аминокислоты могут быть различными.

Используемый в настоящем документе термин «полимерный» означает реагент или фрагмент, содержащий один или несколько полимеров или полимерных фрагментов. Полимерный реагент или фрагмент может необязательно также содержать один или несколько других фрагментов, которые согласно определенным вариантам осуществления выбраны из группы, состоящей из:

- C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила, C<sub>2-50</sub> алкинила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, 8-11-ти членного гетеробифенила, фенила, нафтила, инданила, инданила и тетралина, и
- связей, выбранных из группы, содержащей



где

пунктирная линия показывает присоединение к остальной части фрагмента или реагента и

-R и -R<sup>a</sup> независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила.

Специалист в данной области понимает, что продукты полимеризации, полученные из реакции полимеризации, не все имеют одинаковую молекулярную массу, а скорее имеют молекулярно-массовое распределение. Следовательно, диапазоны молекулярных масс, молекулярные массы, диапазоны количества мономеров в полимере и количества мономеров в полимере, как применяется в настоящей заявке, относятся к среднечисловой молекулярной массе и среднему числу мономеров, т.е. к среднему арифметическому молекулярной массы полимера или полимерного фрагмента и среднему арифметическому числу мономеров полимера или полимерного фрагмента.

Соответственно, в полимерном фрагменте, содержащем “х” мономерных единиц, любое целое число, приведенное для “х”, поэтому соответствует арифметическому среднему числу мономеров. Любой диапазон целых чисел, приведенный для “х”, обеспечивает диапазон целых чисел, в котором лежит арифметическое среднее число мономеров. Целое число для “х”, приведенное как “около х”, означает, что арифметические средние числа мономеров лежат в диапазоне целых чисел х +/- 10%, предпочтительно х +/- 8%, более предпочтительно х +/- 5% и наиболее предпочтительно х +/- 2%.

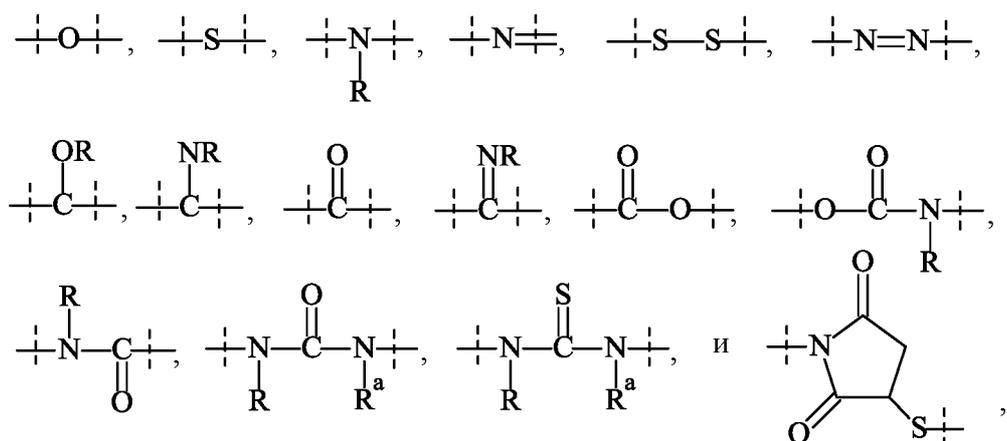
Как применяется в настоящей заявке, термин “среднечисловая молекулярная масса” означает обычное среднее арифметическое молекулярных масс отдельных полимеров.

Как применяется в настоящей заявке, термин “растворимый в воде” со ссылкой на соединение РТН длительного действия означает, что по меньшей мере 1 г соединения РТН длительного действия может быть растворен в одном литре воды при 20°C с образованием гомогенного раствора. Соответственно, термин “нерастворимый в воде” со ссылкой на соединение РТН длительного действия означает, что менее 1 г соединения РТН длительного действия может быть растворено в одном литре воды при 20°C с образованием гомогенного раствора.

Как применяется в настоящей заявке, термин “на основе ПЭГ” в отношении фрагмента или реагента означает, что указанный фрагмент или реагент содержит ПЭГ. Предпочтительно, фрагмент или реагент на основе ПЭГ содержит по меньшей мере 10% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 20% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 30% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 40% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 50% (мас./мас.), как например, по меньшей мере 60 (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 70% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 80% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 90% (мас./мас.) ПЭГ, как например, по меньшей мере 95%. Оставшиеся массовые проценты фрагмента или реагента на основе ПЭГ составляют другие фрагменты, которые согласно определенным вариантам осуществления выбраны из следующих фрагментов и связей:

- C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила, C<sub>2-50</sub> алкинила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробикаклила, фенила, нафтила, инденила, инданила и тетралина, и

- связей, выбранных из группы, содержащей



где

пунктирная линия показывает присоединение к остальной части фрагмента или реагента и

-R и -R<sup>a</sup> независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила.

Термин «замещенный», используемый здесь, означает, что один или несколько атомов -H молекулы или фрагмента замещены другим атомом или группой атомов, которые называются «заместителем».

Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько дополнительных необязательных заместителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из галогена, -CN, -COOR<sup>x1</sup>, -OR<sup>x1</sup>, -C(O)R<sup>x1</sup>, -C(O)N(R<sup>x1</sup>R<sup>x1a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x1</sup>R<sup>x1a</sup>), -S(O)N(R<sup>x1</sup>R<sup>x1a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x1</sup>, -S(O)R<sup>x1</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x1a</sup>R<sup>x1b</sup>), -SR<sup>x1</sup>, -N(R<sup>x1</sup>R<sup>x1a</sup>), -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>x1</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)C(O)R<sup>x1a</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>x1a</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)S(O)R<sup>x1a</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)C(O)OR<sup>x1a</sup>, -N(R<sup>x1</sup>)C(O)N(R<sup>x1a</sup>R<sup>x1b</sup>), -OC(O)N(R<sup>x1</sup>R<sup>x1a</sup>), -T<sup>0</sup>, C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -T<sup>0</sup>, C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>x2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -T<sup>0</sup>-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>x3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x3a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>x3</sup>)-, -OC(OR<sup>x3</sup>)(R<sup>x3a</sup>)-, -N(R<sup>x3</sup>)C(O)N(R<sup>x3a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>x3</sup>)-,

-R<sup>x1</sup>, -R<sup>x1a</sup>, -R<sup>x1b</sup> независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, -T<sup>0</sup>, C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -T<sup>0</sup>, C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>x2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -T<sup>0</sup>-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)N(R<sup>x3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>x3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x3a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>x3</sup>)-, -OC(OR<sup>x3</sup>)(R<sup>x3a</sup>)-, -N(R<sup>x3</sup>)C(O)N(R<sup>x3a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>x3</sup>)-,

каждый T<sup>0</sup> независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла и 8-11-членного гетеробифидцикла, где каждый T<sup>0</sup> необязательно независимо замещен одним или несколькими -R<sup>x2</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R<sup>x2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из, -CN, оксо (=O), -COOR<sup>x4</sup>, -OR<sup>x4</sup>, -C(O)R<sup>x4</sup>, -C(O)N(R<sup>x4</sup>R<sup>x4a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x4</sup>R<sup>x4a</sup>), -S(O)N(R<sup>x4</sup>R<sup>x4a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>x4</sup>, -S(O)R<sup>x4</sup>, -N(R<sup>x4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>x4a</sup>R<sup>x4b</sup>), -SR<sup>x4</sup>, -N(R<sup>x4</sup>R<sup>x4a</sup>), -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>x4</sup>,

$-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$ ,  
 $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$ ,  $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$  и  $C_{1-6}$  алкила, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно  
замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или  
различными,

каждый  $-R^{x3}$ ,  $-R^{x3a}$ ,  $-R^{x4}$ ,  $-R^{x4a}$ ,  $-R^{x4b}$  независимо выбран из группы, состоящей из -H  
и  $C_{1-6}$  алкила, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами,  
которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько  
дополнительных необязательных заместителей независимо друг от друга выбраны из  
группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-COOR^{x1}$ ,  $-OR^{x1}$ ,  $-C(O)R^{x1}$ ,  
 $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)_2R^{x1}$ ,  $-S(O)R^{x1}$ ,  
 $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$ ,  $-SR^{x1}$ ,  $-N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-NO_2$ ,  $-OC(O)R^{x1}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$ ,  
 $-N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$ ,  
 $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-T^0$ ,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{2-10}$  алкенила и  $C_{2-10}$  алкинила, где  $-T^0$ ,  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{2-10}$   
алкенил, и  $C_{2-10}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $-R^{x2}$ , которые  
являются одинаковыми или различными, и где  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил и  $C_{2-10}$  алкинил  
необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы,  
состоящей из  $-T^0$ -,  $-C(O)O$ -,  $-O$ -,  $-C(O)$ -,  $-C(O)N(R^{x3})$ -,  $-S(O)_2N(R^{x3})$ -,  $-S(O)N(R^{x3})$ -,  $-S(O)_2$ -,  
 $-S(O)$ -,  $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -,  $-S$ -,  $-N(R^{x3})$ -,  $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -,  $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ -, и  
 $-OC(O)N(R^{x3})$ -,

каждый  $-R^{x1}$ ,  $-R^{x1a}$ ,  $-R^{x1b}$ ,  $-R^{x3}$ ,  $-R^{x3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из -H,  
галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила,

каждый  $T^0$  независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила,  
инденила, инданила, тетралинила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила и 8-  
11-членного гетеробициклила, где каждый  $T^0$  необязательно независимо замещен одним  
или несколькими  $-R^{x2}$ , которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $-R^{x2}$  независимо выбран из группы, состоящей из,  $-CN$ , оксо ( $=O$ ),  $-COOR^{x4}$ ,  
 $-OR^{x4}$ ,  $-C(O)R^{x4}$ ,  $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ ,  $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$ ,  $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ ,  
 $-S(O)_2R^{x4}$ ,  $-S(O)R^{x4}$ ,  $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$ ,  $-SR^{x4}$ ,  $-N(R^{x4}R^{x4a})$ ,  $-NO_2$ ,  $-OC(O)R^{x4}$ ,  
 $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$ ,  $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$ ,  
 $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$ ,  $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$  и  $C_{1-6}$  алкила, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно  
замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или  
различными,

каждый  $-R^{x4}$ ,  $-R^{x4a}$ ,  $-R^{x4b}$  независимо выбран из группы, состоящей из -H, галогена,  
 $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила,

Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько дополнительных необязательных заместителей независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-COOR^{x1}$ ,  $-OR^{x1}$ ,  $-C(O)R^{x1}$ ,  $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-S(O)_2R^{x1}$ ,  $-S(O)R^{x1}$ ,  $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$ ,  $-SR^{x1}$ ,  $-N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-NO_2$ ,  $-OC(O)R^{x1}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})S(O)_2R^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$ ,  $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$ ,  $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$ ,  $-T^0$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, где  $-T^0$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил, и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно замещены одним или несколькими  $-R^{x2}$ , которые являются одинаковыми или различными, и где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил, и  $C_{2-6}$  алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-T^0$ -,  $-C(O)O$ -,  $-O$ -,  $-C(O)$ -,  $-C(O)N(R^{x3})$ -,  $-S(O)_2N(R^{x3})$ -,  $-S(O)N(R^{x3})$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-S(O)$ -,  $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -,  $-S$ -,  $-N(R^{x3})$ -,  $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -,  $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ -, и  $-OC(O)N(R^{x3})$ -,

каждый  $-R^{x1}$ ,  $-R^{x1a}$ ,  $-R^{x1b}$ ,  $-R^{x2}$ ,  $-R^{x3}$ ,  $-R^{x3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-H$ , галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила,

каждый  $T^0$  независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила и 8-11-членного гетеробиициклила, где каждый  $T^0$  необязательно независимо замещен одним или несколькими  $-R^{x2}$ , которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления максимум 6  $-H$  атомов необязательно замещенной молекулы независимо замещены заместителем, например, 5  $-H$  атомов независимо замещены заместителем, 4  $-H$  атома независимо замещены заместителем, 3  $-H$  атома независимо замещены заместителем, 2  $-H$  атома независимо замещены заместителем, или 1  $-H$  атом замещен заместителем.

Термин “прерванный” означает, что фрагмент вставлен между двумя атомами углерода или – если вставка находится на одном из концов фрагмента – между атомом углерода или гетероатомом и атомом водорода, согласно определенным вариантам осуществления между атомом углерода и атомом водорода.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ $C_{1-4}$  алкил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную алкильную составляющую, имеющую от 1 до 4 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами неразветвленного или разветвленного  $C_{1-4}$  алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор.-бутил и трет.-бутил. Когда две составляющие молекулы связаны  $C_{1-4}$  алкилом, примерами таких  $C_{1-4}$  алкильных групп являются  $-CH_2$ -, -

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-}$ ,  $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ . Каждый водород  $\text{C}_{1-4}$  алкильного углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно,  $\text{C}_{1-4}$  алкил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ $\text{C}_{1-6}$  алкил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную алкильную составляющую, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами неразветвленных или разветвленных  $\text{C}_{1-6}$  алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил и 3,3-диметилпропил. Когда две составляющие молекулы связаны  $\text{C}_{1-6}$  алкильной группой, примерами таких  $\text{C}_{1-6}$  алкильных групп являются  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-}$  и  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ . Каждый атом водорода при  $\text{C}_{1-6}$  атоме углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно,  $\text{C}_{1-6}$  алкил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Соответственно, “ $\text{C}_{1-10}$  алкил”, “ $\text{C}_{1-20}$  алкил” или “ $\text{C}_{1-50}$  алкил” означает алкильную цепь, имеющую от 1 до 10, от 1 до 20 или от 1 до 50 атомов углерода, соответственно, где каждый атом водорода при  $\text{C}_{1-10}$ ,  $\text{C}_{1-20}$  или  $\text{C}_{1-50}$  атоме углерода может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно,  $\text{C}_{1-10}$  или  $\text{C}_{1-50}$  алкил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ $\text{C}_{2-6}$  алкенил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную углеводородную составляющую, содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, имеющую от 2 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами являются  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{-CH}=\text{CH-CH}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{-CH}=\text{CHCH}_2\text{-CH}_3$  и  $\text{-CH}=\text{CH-CH}=\text{CH}_2$ . Когда две составляющие молекулы связаны  $\text{C}_{2-6}$  алкенильной группой, тогда примером такого  $\text{C}_{2-6}$  алкенила является  $\text{-CH}=\text{CH-}$ . Каждый атом водорода  $\text{C}_{2-6}$  алкенильной составляющей может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

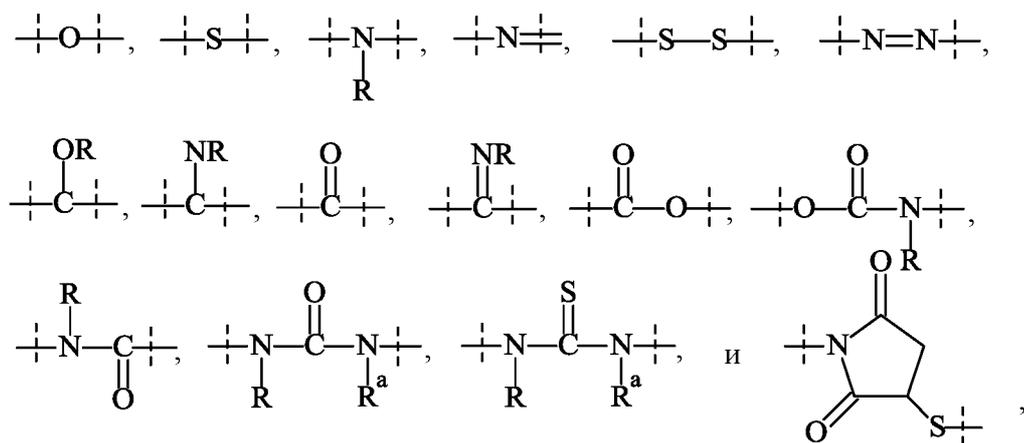
Соответственно, термин “ $\text{C}_{2-10}$  алкенил”, “ $\text{C}_{2-20}$  алкенил” или “ $\text{C}_{2-50}$  алкенил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную углеводородную составляющую, содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, имеющую от 2 до 10, от 2 до 20 или от 2 до 50 атомов углерода. Каждый атом водорода

$C_{2-10}$  алкенильной,  $C_{2-20}$  алкенильной или  $C_{2-50}$  алкенильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-20}$  алкенил или  $C_{2-50}$  алкенил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин “ $C_{2-6}$  алкинил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную углеводородную составляющую, содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющую от 2 до 6 атомов углерода. Если присутствует на конце молекулы, примерами являются  $-C\equiv CH$ ,  $-CH_2-C\equiv CH$ ,  $CH_2-CH_2-C\equiv CH$  и  $CH_2-C\equiv C-CH_3$ . Когда две составляющие молекулы связаны алкинильной группой, тогда примером является  $-C\equiv C-$ . Каждый атом водорода  $C_{2-6}$  алкинильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, могут присутствовать одна или более двойных связей. Необязательно,  $C_{2-6}$  алкинил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Соответственно, как применяется в настоящей заявке, термин “ $C_{2-10}$  алкинил”, “ $C_{2-20}$  алкинил” и “ $C_{2-50}$  алкинил” сам по себе или в комбинации означает неразветвленную или разветвленную углеводородную составляющую, содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющую от 2 до 10, от 2 до 20 или от 2 до 50 атомов углерода, соответственно. Каждый атом водорода  $C_{2-10}$  алкинильной,  $C_{2-20}$  алкинильной или  $C_{2-50}$  алкинильной группы может необязательно быть замещен заместителем, как определено выше. Необязательно, могут присутствовать одна или более двойных связей. Необязательно,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{2-20}$  алкинил или  $C_{2-50}$  алкинил может быть прерван одним или более фрагментами, как определено далее.

Как упомянуто выше,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-20}$  алкил,  $C_{1-50}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-10}$  алкенил,  $C_{2-20}$  алкенил,  $C_{2-50}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{2-10}$  алкинил,  $C_{2-20}$  алкенил или  $C_{2-50}$  алкинил может необязательно быть прерван одним или более фрагментами, которые предпочтительно выбирают из группы, состоящей из



где

пунктирная линия показывает присоединение к остальной части фрагмента или реагента и

-R и -R<sup>a</sup> независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, 2-метилбутила, 2,2-диметилпропила, н-гексила, 2-метилпентила, 3-метилпентила, 2,2-диметилбутила, 2,3-диметилбутила и 3,3-диметилпропила.

Как применяется в настоящей заявке, термин «С<sub>3-10</sub> циклоалкил» означает циклическую алкильную цепь, имеющую от 3 до 10 атомов углерода, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил. Каждый атом водорода С<sub>3-10</sub> циклоалкильного углерода может быть замещен заместителем, как определено выше. Термин «С<sub>3-10</sub> циклоалкил» также включает мостиковые бициклы, такие как норборнан или норборнен.

Термин “8-30-членный карбополицикл” или “8-30-членный карбополицикл” означает циклический фрагмент из двух или более колец с 8 - 30 кольцевыми атомами, где два соседних кольца разделяют по мере один кольцевой атом, и которая может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным). Предпочтительно 8-30-членный карбополицикл означает циклический фрагмент из двух, трех, четырех или пяти колец, более предпочтительно двух, трех или четырех колец.

Как применяется в настоящей заявке, термин «3-10-членный гетероцикл” или «3-10-членный гетероцикл» означает кольцо с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевыми атомами, которое может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до

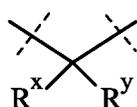
четырёх кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота. Примеры 3-10-членных гетероциклов включают, но без ограничения к этому, азиридин, оксиран, тиран, азиридин, оксиран, тиридин, азетидин, оксетан, тиеган, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиadiaзол, тиadiaзолин, тетрагидрофуран, тетрагидроотиофен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тетразол, триазол, триазазолин, тетразазолин, диазепан, азепин или гомопиперазин. Каждый атом водорода 3-10-членного гетероциклила или 3-10-членной гетероциклической группы может быть замещен заместителем, как определено далее.

Как применяется в настоящей заявке, термин «8-11-членный гетеробициклил» или «8-11-членный гетеробицикл» означает гетероциклический фрагмент из двух колец с 8 - 11 кольцевыми атомами, где по меньшей мере один кольцевой атом разделен между двумя кольцами, и который содержит до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до шести кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ), кислорода и азота (включая  $=N(O)-$ ), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота. Примерами 8-11-членного гетеробицикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, декагидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 8-11-членный гетеробицикл также включает спиро-структуры из двух циклов, такие как 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан или мостиковые гетероциклы, такие как 8-аза-бицикло[3.2.1]октан. Каждый атом водорода 8-11-членного гетеробициклила или 8-11-членного гетеробицикла может быть замещен заместителем, как определено далее.

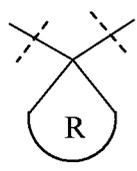
Подобным образом, термин «8-30-членный гетерополициклил» или «8-30-членный гетерополицикл» означает гетероциклический фрагмент из более чем двух колец с 8 - 30 кольцевыми атомами, предпочтительно тремя, четырьмя или пятью кольцами, где два

соседних кольца разделяют по мере один кольцевой атом, и который может содержать до максимального числа двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным), где по меньшей мере от одного кольцевого атома до 10 кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-), кислорода и азота (включая =N(O)-), и где кольцо связано с остатком молекулы через атом углерода или азота.

Понятно, что фраза “пара R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>, соединяется вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>3-10</sub> циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила” в отношении фрагмента структуры

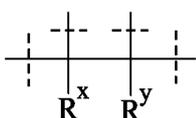


означает, что R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> образуют следующую структуру:

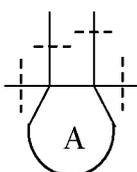


где R представляет собой C<sub>3-10</sub> циклоалкил или 3-10-ти членный гетероциклил.

Также понятно, что фраза “пара R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>, соединяется вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием кольца А” в отношении фрагмента структуры



означает, что R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> образуют следующую структуру:



Используемый в настоящем документе термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод. В общем предпочтительно галоген представляет собой фтор или хлор.

В общем, термин «содержать» или «содержащий» также включает в себя «состоять из» или «состоящий из».

Согласно определенным вариантам осуществления BMD снижается в течение 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления применение согласно первому аспекту включает мониторинг BMD и, таким образом, определение снижения BMD. Согласно определенным вариантам осуществления такой мониторинг включает проведение DXA-сканирования пациента и определение по результатам такого DXA-сканирования того, что BMD снизилась.

Согласно определенным вариантам осуществления BMD снижается в течение 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления применение согласно первому аспекту осуществляют в популяции пациентов, страдающих гипопаратиреозом, причем эта популяция демонстрирует статистически значимое улучшение BMD по сравнению с контрольной популяцией, не получающей соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления контрольная популяция представляет собой здоровую популяцию, сопоставимую по полу, этнической принадлежности и возрасту. Согласно определенным вариантам осуществления статистически значимое улучшение обнаруживается через 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия для применения в соответствии с первым аспектом вводят при лечении, которое включает стадии: (а) введение указанному пациенту фармацевтически эффективной дозы соединения РТН длительного действия в течение определенного периода времени; (b) измерение BMD и, необязательно (с) корректировку дозы в зависимости от BMD. Стадии (b) и (с) можно повторить.

Согласно определенным вариантам осуществления период времени, в течение которого соединение РТН длительного действия вводят пациенту на стадии (а), составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере две недели, по меньшей мере три недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель или по меньшей мере десять недель.

Согласно определенным вариантам осуществления BMD на стадии (b) измеряют с помощью DXA.

Согласно определенным вариантам осуществления корректировка дозы на стадии (с) представляет собой увеличение дозы, например, в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 раза, когда наблюдается отсутствие или недостаточное снижение BMD. Если стадия (b) указывает на подходящую скорость снижения BMD, коррекция дозы не требуется.

Если пациент с повышенной BMD согласно первому аспекту является пациентом, страдающим гипопаратиреозом, эффективная доза соединения РТН длительного

действия на стадии (а) представляет собой дозу, которая приводит к уровням кальция в сыворотке пациента в пределах нормального диапазона. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза на стадии (а) находится в диапазоне от 3 до 5 нмоль РТН/день или от 4 до 5 нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.3$  нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.2$  нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.1$  нмоль РТН/день.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия согласно определенным вариантам осуществления можно вводить пациенту, страдающему гипопаратиреоидизмом, согласно режиму дозирования, включающему стадии

(i) титрование дозы соединения РТН длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

(ii) увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1,1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

Понятно, что для каждого из третьего или последующих периодов времени доза соединения РТН длительного действия увеличивается по меньшей мере в 1,1 раза по сравнению с дозой, введенной в период, непосредственно предшествующий ему.

Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 5 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 6 месяцев. Согласно определенным

вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 7 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 8 месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.5.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.4.

Согласно определенным вариантам осуществления доза, вводимая пациенту, увеличивается в ходе лечения вследствие увеличения физической активности пациента.

Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к способу снижения минеральной плотности костной ткани у субъекта с повышенной минеральной плотностью костей, причем способ включает стадию введения указанному пациенту фармацевтически эффективной дозы соединения РТН длительного действия. Понятно, что термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо.

Согласно определенным вариантам осуществления способ согласно второму аспекту дополнительно включает мониторинг BMD и, таким образом, определение

снижения ВМД. Согласно определенным вариантам осуществления такой мониторинг включает проведение DXA-сканирования пациента и определение по результатам такого DXA-сканирования того, что ВМД снизилась.

Согласно определенным вариантам осуществления ВМД снижается в течение 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления способ согласно третьему аспекту осуществляют на популяции пациентов, страдающих гипопаратиреоидизмом, причем эта популяция демонстрирует статистически значимое улучшение ВМД по сравнению с контрольной популяцией, не получающей соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления контрольная популяция представляет собой здоровую популяцию, сопоставимую по полу, этнической принадлежности и возрасту. Согласно определенным вариантам осуществления статистически значимое улучшение обнаруживается через 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления способ согласно второму аспекту включает стадии (а) введения указанному пациенту фармацевтически эффективной дозы соединения РТН длительного действия в течение определенного периода времени, (b) измерения ВМД и необязательно (с) корректировки дозы в зависимости от ВМД. Стадии (b) и (с) можно повторить.

Согласно определенным вариантам осуществления период времени, в течение которого соединение РТН длительного действия вводят пациенту на этапе (а), составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере две недели, по меньшей мере три недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель или по меньшей мере десять недель.

Согласно определенным вариантам осуществления ВМД на стадии (b) измеряют с помощью DXA.

Согласно определенным вариантам осуществления корректировка дозы на стадии (с) представляет собой увеличение дозы, например, в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 раза, когда наблюдается отсутствие или недостаточное снижение ВМД. Если стадия (b) указывает на подходящую скорость снижения ВМД, коррекция дозы не требуется.

Если пациент, имеющий увеличенную ВМД согласно второму аспекту, является пациентом, страдающим гипопаратиреоидизмом, эффективная доза соединения РТН длительного действия на стадии (а) представляет собой дозу, которая приводит к уровням кальция в сыворотке пациента в пределах нормального диапазона. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза на стадии (а) находится в

диапазоне от 3 до 5 нмоль РТН/день или от 4 до 5 нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.3$  нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.2$  нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.1$  нмоль РТН/день.

Если пациент, имеющий повышенную BMD согласно второму аспекту, является пациентом, страдающим гипопаратиреоидизмом, способ согласно определенным вариантам осуществления может включать стадии

(i) титрование дозы соединения РТН длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

(ii) увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1.1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

Понятно, что для каждого из третьего или последующих периодов времени доза соединения РТН длительного действия увеличивается по меньшей мере в 1,1 раза по сравнению с дозой, введенной в период, непосредственно предшествующий ему.

Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 5 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 6 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 7 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 8 месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.5.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно второму аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно первому аспекту составляет по меньшей мере 1.4.

Согласно определенным вариантам осуществления доза, вводимая пациенту, увеличивается в ходе лечения вследствие увеличения физической активности пациента.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение относится к способу снижения BMD у пациента с повышенной BMD, включающему введение пациенту соединения РТН длительного действия, причем соединение РТН длительного действия снижает BMD пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления способ дополнительно включает мониторинг BMD и, таким образом, определение снижения BMD. Согласно определенным вариантам осуществления такой мониторинг включает проведение DXA-сканирования пациента и определение по результатам такого DXA-сканирования того, что BMD снизилась.

Согласно определенным вариантам осуществления BMD снижается в течение 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления способ осуществляют на популяции пациентов, страдающих гипопаратиреозом, причем эта популяция демонстрирует статистически значимое улучшение BMD по сравнению с контрольной популяцией, не получающей соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления контрольная популяция представляет собой здоровую популяцию, сопоставимую по полу, этнической принадлежности и возрасту. Согласно определенным вариантам осуществления статистически значимое улучшение обнаруживается через 58 недель после начала введения соединения РТН длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия в способе согласно третьему аспекту вводят при лечении, которое включает стадии (а) введения указанному пациенту фармацевтически эффективной дозы соединения РТН длительного действия в течение определенного периода времени (b) измерения BMD и необязательно (с) корректировки дозы в зависимости от BMD. Стадии (b) и (с) можно повторить.

Согласно определенным вариантам осуществления период времени, в течение которого соединение РТН длительного действия вводят пациенту на стадии (а), составляет по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере две недели, по меньшей мере три недели, по меньшей мере четыре недели, по меньшей мере шесть недель, по меньшей мере восемь недель или по меньшей мере десять недель.

Согласно определенным вариантам осуществления BMD на стадии (b) измеряют с помощью DXA.

Согласно определенным вариантам осуществления корректировка дозы на стадии (с) представляет собой увеличение дозы, например, в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 раза, когда наблюдается отсутствие или недостаточное снижение BMD. Если стадия (b) указывает на подходящую скорость снижения BMD, коррекция дозы не требуется.

Если пациент, имеющий повышенную BMD согласно третьему аспекту, является пациентом, страдающим гипопаратиреозом, эффективная доза соединения РТН длительного действия на стадии (а) представляет собой дозу, которая приводит к уровням кальция в сыворотке пациента в пределах нормального диапазона. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза на стадии (а) находится в диапазоне от 3 до 5 нмоль РТН/день или от 4 до 5 нмоль РТН/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.3$  нмоль

PTH/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.2$  нмоль PTH/день. Согласно определенным вариантам осуществления начальная доза составляет  $4.4 \pm 0.1$  нмоль PTH/день.

Если пациент, имеющий повышенную BMD согласно третьему аспекту, является пациентом, страдающим гипопаратиреозом, способ согласно определенным вариантам осуществления может включать стадии

(i) титрование дозы соединения PTH длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

(ii) увеличение дозы соединения PTH длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1.1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения PTH длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

Понятно, что для каждого из третьего или последующих периодов времени доза соединения PTH длительного действия увеличивается по меньшей мере в 1,1 раза по сравнению с дозой, введенной в период, непосредственно предшествующий ему.

Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 5 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 6 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 7 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 8 месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере две недели. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно третьему

аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.5.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.4. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.3. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно третьему аспекту составляет по меньшей мере 1.4.

Согласно определенным вариантам осуществления доза, вводимая пациенту, увеличивается в ходе лечения вследствие повышения физической активности пациента.

Согласно определенным вариантам осуществления пациент, имеющий повышенную BMD, согласно первому-третьему аспекту представляет собой пациента, страдающего заболеванием, выбранным из группы, состоящей из гипопаратиреоидизма, синдрома SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остит), хронического инфекционного остеомиелита, костно-туберозного склероза, флюороза, нефрогенной остеодистрофии, акромегалии, остеосклероза, ассоциированного с гепатитом С, миелофиброза, мастоцитоза, врожденных состояний сниженной резорбции кости, как например, остеопетроз, пикнодизостоз, остеопойкилоз и мелореостоз, врожденных состояний повышенного костеобразования, как например, склеростеоз, болезнь Ван Бухема, LRP5 НВМ, LRP4 НВМ, краниометафизарная дисплазия, и состояний нарушенного образования и резорбции, как например, болезнь Камурати – Энгельманна и синдром Госалае.

Согласно определенным вариантам осуществления пациент, имеющий повышенную BMD, согласно первому-третьему аспекту страдает гипопаратиреоидизмом. Согласно определенным вариантам осуществления пациент, имеющий повышенную BMD, согласно первому-третьему аспекту страдает остеопетрозом.

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение относится к способу снижения BMD у пациента, страдающего гипопаратиреоидизмом, включающему введение пациенту режима лечения соединением PTH длительного действия; мониторинг того, улучшилась ли BMD; и корректировку режима в зависимости от наличия и степени улучшения BMD. Согласно определенным вариантам осуществления корректировка представляет собой изменение дозировки соединения PTH длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления такой мониторинг включает проведение DXA-сканирования пациента и определение по результатам такого DXA-сканирования того, что BMD снизилась.

Согласно определенным вариантам осуществления BMD снижается в течение 58 недель после начала введения соединения PTH длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления способ согласно четвертому аспекту осуществляют на популяции пациентов, страдающих гипопаратиреоидизмом, причем эта популяция демонстрирует статистически значимое улучшение BMD по сравнению с контрольной популяцией, не получающей соединения PTH длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления контрольная популяция представляет собой здоровую популяцию, сопоставимую по полу, этнической принадлежности и возрасту. Согласно определенным вариантам осуществления статистически значимое улучшение обнаруживается через 58 недель после начала введения соединения PTH длительного действия.

Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.1. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.2. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.3. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.4. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.5. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно

первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.6. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.7. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.8. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD не приводит к Z-показателю ниже 0. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD достигается через 58 недель после начала лечения. Согласно определенным вариантам осуществления пациенты с более длительным гипопаратиреозом имеют большее числовое снижение Z-показателей по сравнению с пациентами с более короткой продолжительностью гипопаратиреоза, в частности, в аксиальных участках, например, пациенты с продолжительностью гипопаратиреоза более 10 лет имеют по меньшей мере 1,5-кратное снижение или по меньшей мере в 2 раза большее снижение Z-показателей по сравнению с пациентами с длительностью гипопаратиреоза менее 5 лет.

Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD согласно первому-четвертому аспекту представляет собой снижение BMD в трабекулярных костях. Понятно, что измерить BMD во всех трабекулярных костях может оказаться невозможным, поэтому согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD измеряют в поясничном отделе позвоночника от L1 до L4, шейке бедренной кости и бедре в целом. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD измеряют по меньшей мере в одной области, выбранной из группы, состоящей из поясничного отдела позвоночника от L1 до L4, шейки бедренной кости и всего бедра. Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD представляет собой снижение BMD по меньшей мере в одной области, выбранной из группы, состоящей из поясничного отдела позвоночника от L1 до L4, шейки бедренной кости и всего бедра. Если у пациента с увеличенной BMD имеется такая же BMD в кортикальных костях, снижение BMD также может быть уменьшением кортикальной кости. Согласно определенным вариантам осуществления в дистальной 1/3 лучевой кости не наблюдается снижения BMD.

Согласно определенным вариантам осуществления снижение BMD хорошо переносится. Фраза «хорошо переносится» означает, что серьезных ТЕАЕ, связанных с лечением, не возникает. Аббревиатура «ТЕАЕ» означает «нежелательные явления, возникшие во время лечения» и относится к нежелательным явлениям, отсутствовавшим до медикаментозного лечения, или к явлениям, которые уже присутствуют и которые ухудшаются по интенсивности или частоте после лечения. Термин «ТЕАЕ, связанные с

лечением» относится к ТЕАЕс подозрением на причинную связь с конкретным лечением. «Серьезное ТЕАЕ, связанное с лечением» представляет собой связанное с лечением ТЕАЕ, которое приводит к смерти, госпитализации или продлению существующей госпитализации, стойкой или значительной инвалидности/недееспособности или врожденной аномалии или врожденному дефекту.

Согласно пятому аспекту настоящее изобретение относится к соединению РТН длительного действия для применения в способе лечения гипопаратиреозидизма, где соединение РТН длительного действия вводят в режиме дозирования, при котором доза соединения РТН длительного действия составляет увеличивается в ходе лечения, и при этом такой режим дозирования включает стадии

(i) титрование дозы соединения РТН длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

(ii) увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1.1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

Согласно шестому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения гипопаратиреозидизма, включающему введение пациенту, страдающему гипопаратиреозидизмом, по меньшей мере, одного соединения РТН длительного действия в режиме дозирования, при котором доза соединения РТН длительного действия увеличивается в ходе лечения, и при этом такой режим дозирования включает стадии

(i) титрование дозы соединения РТН длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

(ii) увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1.1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

Неожиданно было обнаружено, что пациентам с гипопаратиреозидизмом требуются возрастающие дозы соединения РТН длительного действия для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке.

Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 5 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 6 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 7 месяцев. Согласно определенным вариантам осуществления первый период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 8 месяцев.

Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1 месяц. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 2 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 3 месяца. Согласно определенным вариантам осуществления второй период времени согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 4 месяца.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (ii) согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1.3.

Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1.2. Согласно определенным вариантам осуществления кратность увеличения на стадии (iii) согласно пятому-шестому аспекту составляет по меньшей мере 1.3.

Следующие параграфы относятся ко всем аспектам настоящего изобретения.

Согласно определенным вариантам осуществления пациент является пациентом с гипопаратиреозом, который страдает гипопаратиреозом менее 5 лет. Согласно определенным вариантам осуществления пациент представляет собой пациента с

гипопаратиреозом, который страдает гипопаратиреозом в течение от 5 до 10 лет. Согласно определенным вариантам осуществления пациент является пациентом с гипопаратиреозом, который страдает гипопаратиреозом более 10 лет.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят один раз в день. Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят один раз в неделю.

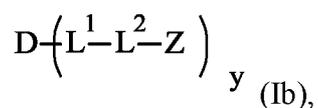
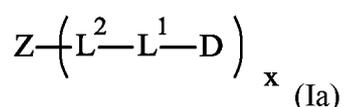
Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят путем инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят путем подкожной инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят один раз в день путем подкожной инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия вводят один раз в неделю путем подкожной инъекции.

Введение соединения РТН длительного действия приводит к нормализации ремоделирования костей у пациентов с повышенной ВМД. Согласно определенным вариантам осуществления снижение ВМД связано с начальным увеличением маркеров ремоделирования костей, которое имеет тенденцию к нормам, соответствующим возрасту и полу, при длительном применении соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления термин «длительное применение» относится к применению в течение по меньшей мере 58 недель. Согласно определенным вариантам осуществления такими маркерами ремоделирования костей являются P1NP и/или СТх. Согласно определенным вариантам осуществления введение соединения РТН длительного действия приводит к нормализации маркеров ремоделирования костей к 58 неделе. Согласно определенным вариантам осуществления средние значения как анаболического маркера P1NP, так и резорбтивного маркера СТх находятся в пределах норм, соответствующих возрасту и полу, после 58 лет недель лечения, что отражает нормализацию ремоделирования костей.

Лечение пациентов с повышенной ВМД приводит к стабилизации Z-показателей ВМД.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой соединение РТН с пролонгированным высвобождением.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой соединение формулы (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемую соль



где

каждый -D независимо представляет собой фрагмент РТН где,

каждый -L<sup>1</sup>- независимо представляет собой линкерный фрагмент, ковалентно и обратимо присоединенный к -D,

каждый -L<sup>2</sup>- независимо представляет собой химическую связь или представляет собой спейсерный фрагмент,

каждый -Z независимо представляет собой фрагмент носителя, как например, производное жирной кислоты или полимер,

x представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25, и

y представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2, 3, 4 и 5.

Соединения формулы (Ia) и (Ib) представляют собой соединения РТН с пролонгированным высвобождением.

Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 3. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 6. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 7. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 8. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 9. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 10. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 11. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 12. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 13. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 14. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 15. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 16. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 17. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет

собой 18. Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 19 Согласно определенным вариантам осуществления у формулы (Ib) представляет собой 20.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой соединение формулы (Ia). Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой соединение формулы (Ia) с  $x = 1$ .

Конкретные варианты осуществления --D, -L<sup>1</sup>-, -L<sup>2</sup>- и Z описаны в настоящем документе в других местах.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой конъюгат или его фармацевтически приемлемую соль, содержащую фрагмент носителя Z', с которым конъюгированы один или несколько фрагментов -L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>-D, где каждый -L<sup>2</sup>- независимо представляет собой химическую связь или спейсерный фрагмент, каждый -L<sup>1</sup>- независимо представляет собой линкерный фрагмент, ковалентно и обратимо присоединенный к -D, каждый -D независимо представляет собой фрагмент РТН, и Z' независимо представляет собой гидрогель. Такое соединение РТН длительного действия представляет собой соединение РТН с пролонгированным высвобождением. Конкретные варианты осуществления -D, -L<sup>1</sup>-, -L<sup>2</sup>- и Z' описаны в настоящем документе в других местах.

Согласно определенным вариантам осуществления -D представляет собой усеченный с С-конца РТН, такой как усеченный с С-конца РТН человека, такой как усеченный с С-конца РТН, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76,

SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:120 и SEQ ID NO:121, и последовательностей, имеющих по меньшей мере 90% гомологии с ними.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:120 и SEQ ID NO:121.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID

NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:120, и последовательностей, имеющих по меньшей мере 90% гомологии с ними.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:119 и SEQ ID NO:120.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:115, и последовательностей, имеющих по меньшей мере 90% гомологии с ними.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114 и SEQ ID NO:115.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:110, SEQ ID

NO:111, SEQ ID NO:112, и последовательностей, имеющих по меньшей мере 90% гомологии с ними.

Согласно определенным вариантам осуществления -D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:111 и SEQ ID NO:112.

Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:50. Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:52. Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:110. Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:111. Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:112.

Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:51.

Согласно определенным вариантам осуществления -D имеет последовательность согласно SEQ ID NO:122:

AVAEIQLMHQRAKWIQDARR RAFLHKLIAEHTAEI

Фрагмент -L<sup>1</sup>- конъюгирован либо с функциональной группой боковой цепи аминокислотного остатка -D, либо с N-концевой аминофункциональной группой, либо с C-концевой карбоксильной функциональной группой -D, либо с атомом азота в основной полипептидной цепи -D. Присоединение либо к N-концу, либо к C-концу может осуществляться либо непосредственно через соответствующую amino- или карбоксильную функциональную группу, соответственно, либо опосредованно, при этом спейсерный фрагмент сначала конъюгируется с amino- или карбоксильной функциональной группой, с которой спейсерный фрагмент -L<sup>1</sup>-сопряжен.

Согласно определенным вариантам осуществления аминокислотный остаток РТН, с которым конъюгирован -L<sup>1</sup>-, содержит функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из карбоновой кислоты, первичного амина, вторичного амина, малеимида, тиола, сульфоновой кислоты, карбоната, карбамата, гидроксила, альдегида, кетона, гидразина, изоцианата, изотиоцианата, фосфорной кислоты, фосфоновой кислоты, галогенацетила, алкилгалогенида, акрилоила, арилфторида, гидроксиламина, сульфата, дисульфида, винилсульфона, винилкетона, диазоалкана, оксирана, гуанидина и азиридина. Согласно определенным вариантам осуществления аминокислотный остаток РТН, с которым -L<sup>1</sup>- конъюгирован, содержит функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из гидроксила, первичного и вторичного амина и гуанидина. Согласно

определенным вариантам осуществления аминокислотный остаток РТН, с которым  $-L^1$ - конъюгирован, содержит функциональную группу первичного или вторичного амина. Согласно определенным вариантам осуществления аминокислотный остаток РТН, с которым  $-L^1$ - конъюгирован, содержит функциональную группу первичного амина.

Если составляющая  $-L^1$ - конъюгирована с функциональной группой боковой цепи аминокислотного остатка РТН указанный аминокислотный остаток выбран из группы, состоящей из протеогенных аминокислотных остатков и непротеогенных аминокислотных остатков. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи протеогенного аминокислотного остатка РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи непротеогенного аминокислотного остатка РТН.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи протеогенного аминокислотного остатка РТН. Согласно определенным вариантам осуществления указанная протеогенная аминокислота выбрана из группы, состоящей из гистидина, лизина, триптофана, серина, треонина, тирозина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и аргинина. Согласно определенным вариантам осуществления указанная протеогенная аминокислота выбрана из группы, состоящей из лизина, аспарагиновой кислоты, аргинина и серина. Согласно определенным вариантам осуществления указанная протеогенная аминокислота выбрана из группы, состоящей из лизина, аргинина и серина. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи гистидина РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи лизина РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи триптофана РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи серина РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи треонина РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи тирозина РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи аспарагиновой кислоты РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи глутаминовой кислоты РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с функциональной группой боковой цепи аргинина РТН. Понятно, что не каждый фрагмент РТН может содержать все эти аминокислотные остатки.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с N-концевой аминовой функциональной группой РТН, либо непосредственно через соответствующую аминовую функциональную группу, либо не напрямую, когда спейсерный фрагмент сначала конъюгирован с аминовой функциональной группой, с которой конъюгирован спейсерный фрагмент  $-L^1$ -. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - напрямую конъюгирован с N-концевой аминовой функциональной группой РТН. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - конъюгирован с C-концевой функциональной группой РТН либо непосредственно через соответствующую карбоксильную функциональную группу, либо не напрямую, когда спейсерный фрагмент сначала конъюгирован с карбоксильной функциональной группой, с которой конъюгирован спейсерный фрагмент  $-L^1$ -. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - непосредственно конъюгирована с N-концевой аминовой функциональной группой РТН.

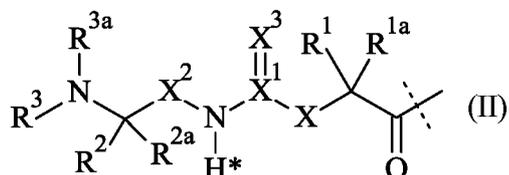
Фрагмент  $-L^1$ - может быть соединена с -D через любой тип связи, при условии, что она является обратимой. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, сложного эфира, карбамата, ацеталя, аминаля, имида, оксима, гидразона, дисульфида и ацилгуанидина. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через связь, выбранную из группы, состоящей из амида, сложного эфира, карбамата и ацилгуанидина. Понятно, что некоторые из этих связей сами по себе не являются обратимыми, но в настоящем изобретении соседние группы, содержащиеся в  $L^1$ , делают эти связи обратимыми. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через простозэфирную связь. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через карбаматную связь. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через ацилгуанидиновую связь. Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - соединен с -D через амидную связь.

Фрагмент  $-L^1$ - представляет собой обратимый линкер пролекарства, из которого лекарственное средство, т.е. РТН, высвобождается в его свободной форме, т.е. представляет собой бесследный линкер пролекарства. Подходящие пролекарственные линкеры известны в данной области техники, как например, обратимые линкерные фрагменты пролекарства, раскрытые в WO 2005/099768 A2, WO 2006/136586 A2, WO 2011/089216 A1 и WO 2013/024053 A1, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - представляет собой обратимый пролекарственный линкер, как описано в WO 2011/012722 A1, WO

2011/089214 A1, WO 2011/089215 A1, WO 2013/024052 A1 и WO 2013/160340 A1, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - раскрыт в WO 2009/095479 A2. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (II):



где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота, гидроксилу или тиолу составляющей  $-D$ ,

$-X$ - выбран из группы, состоящей из  $-C(R^4R^{4a})-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})-$ ,  $-C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})-$ ,  $-C(R^4R^{4a})-N(R^6)-$ ,  $-N(R^6)-C(R^4R^{4a})-$ ,  $C(R^4R^{4a})-O-$ ,  $-O-C(R^4R^{4a})-$ , и  $-C(R^7R^{7a})-$ ,

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $C$ , и  $S(O)$ ,

$-X^2$ - выбран из группы, состоящей из  $-C(R^8R^{8a})-$ , и  $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$ ,

$=X^3$  выбран из группы, состоящей из  $=O$ ,  $=S$ , и  $=N-CN$ ,

$-R^1$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^4$ ,  $-R^{4a}$ ,  $-R^5$ ,  $-R^{5a}$ ,  $-R^6$ ,  $-R^8$ ,  $-R^{8a}$ ,  $-R^9$ , и  $-R^{9a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и  $C_{1-6}$  алкила,

$-R^3$ , и  $-R^{3a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и  $C_{1-6}$  алкила, при условии, что в случае, если один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  или оба отличны от водорода, они соединены с  $N$ , к которому они присоединены через  $SP^3$ -гибридизованный атом углерода,

$-R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-N(R^{10}R^{10a})$  и  $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$ ,

$-R^{7a}$ ,  $-R^{10}$ ,  $-R^{10a}$ , и  $-R^{11}$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из  $-H$  и  $C_{1-6}$  алкила,

необязательно, одна или более из пар  $-R^{1a}/-R^{4a}$ ,  $-R^{1a}/-R^{5a}$ ,  $-R^{1a}/-R^{7a}$ ,  $-R^{4a}/-R^{5a}$ , и  $-R^{8a}/-R^{9a}$  образуют химическую связь,

необязательно, одна или более из пар  $-R^1/-R^{1a}$ ,  $-R^2/-R^{2a}$ ,  $-R^4/-R^{4a}$ ,  $-R^5/-R^{5a}$ ,  $-R^8/-R^{8a}$

и  $-R^9/-R^{9a}$  соединяются вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила; или 3-10- членного гетероциклила,

необязательно, одна или более из пар  $-R^1/R^4$ ,  $-R^1/R^5$ ,  $-R^1/R^6$ ,  $-R^1/R^{7a}$ ,  $-R^4/R^5$ ,  $-R^4/R^6$ ,  $-R^8/R^9$ , и  $-R^2/R^3$  соединяются вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца А,

необязательно,  $R^3/R^{3a}$  соединяются вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10-ти членного гетероцикла,

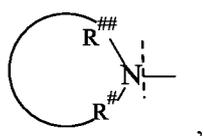
А выбрано из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила и 8- 11-членного гетеробициклила, и

где  $-L^1$ - имеет в качестве заместителя  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - необязательно дополнительно замещена, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (II), не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (II) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (II) дополнительно не замещен.

Понятно, что если  $-R^3/R^{3a}$  формулы (II) соединяются вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 3-10- членного гетероцикла, только такие 3-10- членные гетероциклы могут быть образованы, в которых атомы, непосредственно соединенные с атомом азота, представляют собой  $SP^3$ -гибридизованные атомы углерода. Другими словами, такой 3-10- членный гетероцикл, образованный  $-R^3/R^{3a}$  вместе с атомом азота, с которыми они соединены, имеет следующую структуру:



где

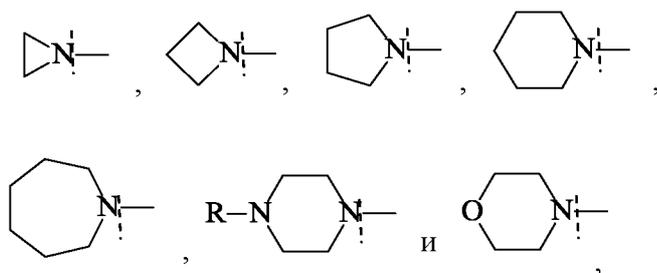
пунктирная линия обозначает присоединение к остатку  $-L^1$ -;

кольцо содержит от 3 до 10 атомов, включая по меньшей мере один атом азота; и

$R^{\#}$  и  $R^{\#\#}$  представляют собой  $SP^3$ -гибридизованный атом углерода.

Также понятно, что 3-10-ти членный гетероцикл может быть дополнительно замещен.

Примерными вариантами выполнения подходящих 3-10- членных гетероциклов, образованных  $-R^3/R^{3a}$  формулы (II) вместе с атомом азота, к которому они присоединены, являются следующие:

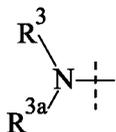


где

пунктирная линия обозначает присоединение к остатку молекулы; и

-R выбирают из группы, состоящей из -H и C<sub>1-6</sub> алкила.

-L<sup>1</sup>- формулы (II) может необязательно быть дополнительно замещенной. В общем, любой заместитель может применяться, до тех пор, пока принцип расщепления не затронут, т.е. водород, помеченный звездочкой в формуле (II), не заменен, а азот фрагмента



формулы (II) остается частью первичного, вторичного или третичного амина, т.е. -R<sup>3</sup> и R<sup>3a</sup> независимо друг от друга представляют собой -H или соединены с -N< через SP<sup>3</sup>-гибридизованный атом углерода.

Согласно одному варианту осуществления -R<sup>1</sup> или -R<sup>1a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>2</sup> или -R<sup>2a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>3</sup> или -R<sup>3a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>4</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>5</sup> или -R<sup>5a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>6</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>7</sup> или -R<sup>7a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>8</sup> или -R<sup>8a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>9</sup> или -R<sup>9a</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>10</sup> имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно другому варианту осуществления -R<sup>11</sup> имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'. Согласно определенным вариантам осуществления -R<sup>3</sup> формулы (II) имеет заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z'.

Согласно определенным вариантам осуществления -X- формулы (II) выбран из группы, состоящей из  $-C(R^4R^{4a})-$ ,  $-N(R^4)-$  и  $-C(R^7R^{7a})-$ . Согласно определенным вариантам осуществления -X- формулы (II) представляет собой  $-C(R^4R^{4a})-$ . Согласно определенным вариантам осуществления -X- формулы (II) представляет собой  $-C(R^7R^{7a})-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^7$  формулы (II) представляет собой  $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{7a}$  формулы (II) выбран из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{7a}$  формулы (II) представляет собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  выбран из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  выбран из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  имеет заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления -X- формулы (II) представляет собой  $-N(R^4)-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^4$  выбран из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^4$  представляет собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $X^1$  формулы (II) представляет собой C.

Согласно определенным вариантам осуществления  $=X^3$  формулы (II) представляет собой =O.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2-$  формулы (II) представляет собой  $-C(R^8R^{8a})-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (II) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (II) представляет собой  $-H$ . Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (II) представляют собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (II) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (II) представляют собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (II) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (II) представляет собой  $-H$ . Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (II) представляют собой  $H$ .

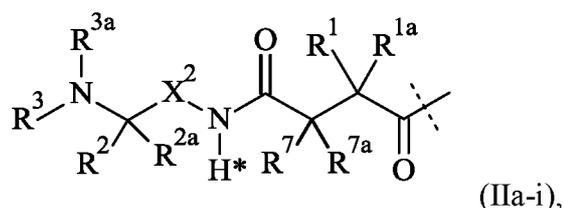
Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (II) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (II) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  формулы (II) представляет собой метил и  $-R^{3a}$  формулы (II) представляет собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (II) представляют собой оба  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-D$  соединен с  $-L^1$  через атом азота посредством амидной связи.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  имеет формулу (III-i):



где

пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота фрагмента  $-D$  путем образования амидной связи;

$-R^1$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$ ,  $-R^7$ ,  $-R^{7a}$  и  $-X^2$  имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$ - замещена  $-L^2-Z$  или  $L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - необязательно дополнительно замещена, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIa-i) не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIa-i) или оба отличны от  $-H$ , они соединены с  $N$ , к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (IIa-i) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (IIa-i) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (IIa-i) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (IIa-i) представляет собой  $-H$ . Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (IIa-i) представляют собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^7$  формулы (IIa-i) представляет собой  $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{7a}$  формулы (II-i) выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{7a}$  формулы (II-i) представляет собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (IIa-i) выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (IIa-i) представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (IIa-i) выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (IIa-i) представляет собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (IIa-i) имеет заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$ - формулы (IIa-i) представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-i) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-i)

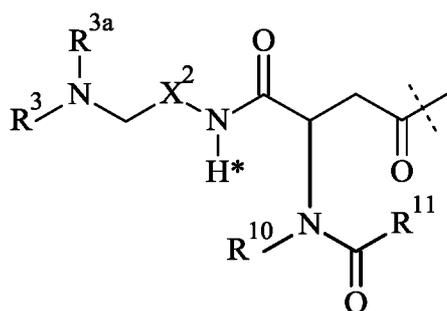
представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-i) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIa-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIa-i) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIa-i) представляют собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-i) представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  формулы (IIa-i) представляет собой -H и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-i) представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (IIa-ii):



(IIa-ii),

где

пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота фрагмента -D путем образования амидной связи;

$-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^{10}$ ,  $-R^{11}$  и  $-X^2$ - имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$ - замещена  $-L^2-Z$  или  $L^2-Z'$  и где  $-L^1$ - необязательно дополнительно замещена, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIa-ii) не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIa-ii) или оба отличны от -H, они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (IIa-ii) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (II-a) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$ - формулы (II-a) представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II-a) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II-a) представляет собой  $-H$ . Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (II-a) представляют собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (II-a) независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (II-a) представляет собой метил.

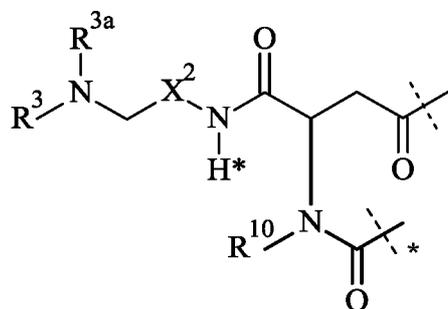
Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  формулы (II-a) представляет собой  $-H$  и  $-R^{3a}$  формулы (II-a) представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (II-a) выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (II-a) представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (II-a) выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (II-a) представляет собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{11}$  формулы (II-a) имеет заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (II-a')



(II-a'),

где

пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота фрагмента  $-D$  путем амидной связи,

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к  $-L^2$ ,  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$ ,  $-R^{10}$  и  $-X^2$  имеют значения, как определено в формуле (II); и где  $-L^1$  является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIa-ii') не замещен заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIa-ii') или оба отличны от  $-H$ , они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$  формулы (IIa-ii') представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ .

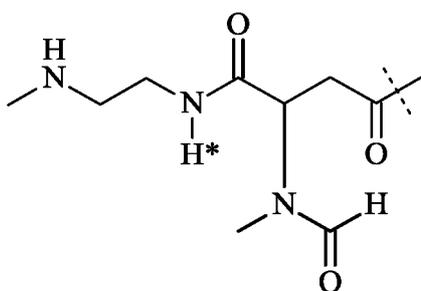
Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-ii') независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-ii') представляет собой  $-H$ . Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIa-ii') представляют собой  $-H$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-ii') независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-ii') представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  формулы (IIa-ii') представляет собой  $-H$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIa-ii') представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (IIa-ii') выбран из  $-H$ , метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{10}$  формулы (IIa-ii') представляет собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  имеет формулу (IIa-iii):



(IIa-iii),

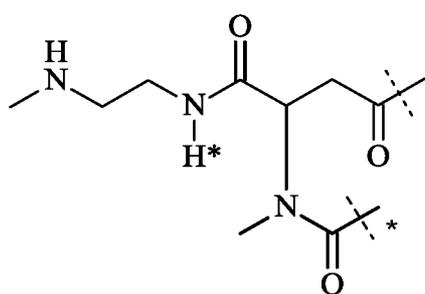
где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота  $-D$  посредством амидной связи, и где  $-L^1$  имеет заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$  является

необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIa-iii) не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIa-iii) или оба отличны от  $-H$ , они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (IIa-iii) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (IIa-iii'):



(IIa-iii'),

где

где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота  $-D$  посредством амидной связи,

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к  $-L^2$ ,

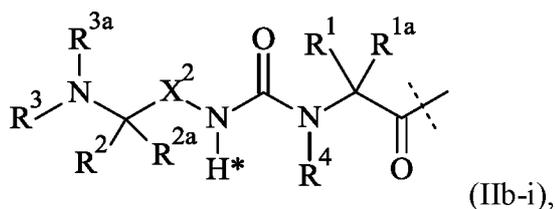
$-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  и  $-X^2$ - имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIa-iii') не замещен заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIa-iii') или оба отличны от  $-H$ , они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (IIa-iii') дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (IIb-i)



где

где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи,

$-R^1$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$ ,  $-R^4$  и  $-X^2$ - имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$ - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (Ib-i) не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (Ib-i) или оба отличны от -H, они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (Ib-i) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (Ib-i) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (Ib-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (Ib-i) представляет собой метил. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^1$  и  $-R^{1a}$  формулы (Ib-i) представляют собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^4$  формулы (Ib-i) выбран из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^4$  формулы (Ib-i) представляет собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$ - формулы (Ib-i) представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ -.

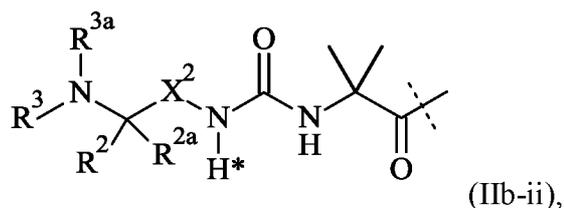
Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (Ib-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (Ib-i)

представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIb-i) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-i) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-i) представляют собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-i) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-i) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-i) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (IIb-ii):



где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи,

$-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  и  $-X^2$ - имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$ - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIb-ii) не замещен  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (IIb-ii) или оба отличны от -H, они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (IIb-ii) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (IIb-ii) дополнительно не замещен.

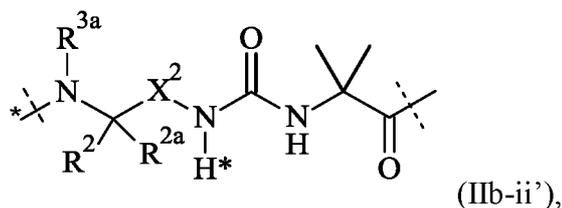
Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$ - формулы (IIb-ii) представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIb-ii) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIb-ii) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (IIb-ii) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-ii) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-ii) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (IIb-ii) представляют собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-ii) независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-ii) представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  формулы (IIb-ii) представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  имеет формулу (IIb-ii')



где

где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи,

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к  $-L^2$ ,

$-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^{3a}$  и  $-X^2$  имеют значения, как определено в формуле (II); и

где  $-L^1$  является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (IIb-ii') не замещен заместителем.

Понятно, что в случае, если  $-R^{3a}$  формулы (IIb-ii') отличен от -H, он соединен с N, к которому он присоединен через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  формулы (IIb-ii') дополнительно не замещен.

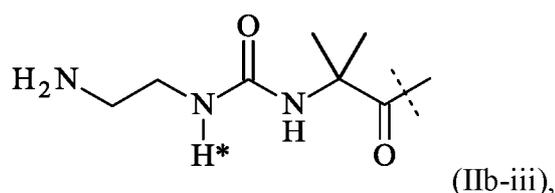
Согласно определенным вариантам осуществления  $-X^2$  формулы (IIb-ii') представляет собой  $-C(R^8R^{8a})$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (Пb-ii') независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (Пb-ii') представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^8$  и  $-R^{8a}$  формулы (Пb-ii') представляют собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (Пb-ii') независимо выбраны из группы, состоящей из -H, метила и этила. Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (Пb-ii') представляет собой -H. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^2$  и  $-R^{2a}$  формулы (Пb-ii') представляют собой H.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-R^{3a}$  формулы (Пb-ii') выбран из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила и бутила. Согласно одному варианту осуществления  $-R^{3a}$  формулы (Пb-ii') представляет собой -H.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (Пb-iii):



где

где пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи, и

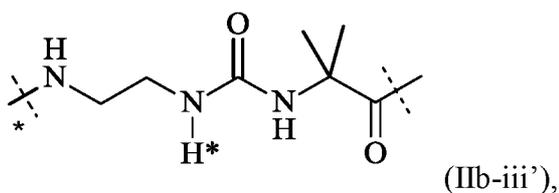
где  $-L^1$ - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что водород, отмеченный звездочкой в формуле (Пb-iii), не замещен  $-L^2-Z$  или  $L^2-Z'$  или заместителем.

Понятно, что в случае, когда один из  $-R^3$ ,  $-R^{3a}$  формулы (Пb-iii) или оба отличны от -H, они соединены с N, к которому они присоединены через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (Пb-iii) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - формулы (Пb-iii) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$ - имеет формулу (Пb-iii'):



где

пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи,

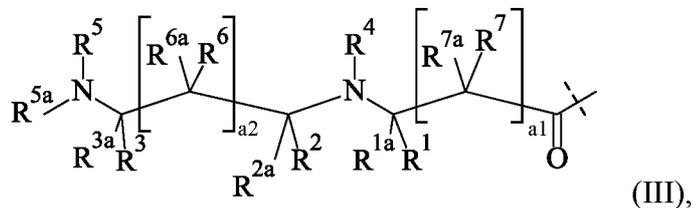
пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к  $-L^2$ , и

где  $-L^1$  является необязательно дополнительно замещенным, при условии, что атом водорода, отмеченный звездочкой, в формуле (Ib-iii') не замещен заместителем.

Понятно, что азот, соседний с пунктирной линией, отмеченной звездочкой, в формуле (Ib-iii') присоединен к  $-L^2$  через  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  формулы (Ib-iii') дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$  раскрыт в WO2016/020373A1. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1$  имеет формулу (III):



где

пунктирная линия показывает присоединение к первичному или вторичному амину или гидроксилу -D путем амидной или сложноэфирной связи, соответственно,

$-R^1$ ,  $-R^{1a}$ ,  $-R^2$ ,  $-R^{2a}$ ,  $-R^3$  и  $-R^{3a}$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из  $-H$ ,  $-C(R^8 R^{8a} R^{8b})$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-C\equiv N$ ,  $-C(=NR^8)R^{8a}$ ,  $-CR^8(=CR^{8a} R^{8b})$ ,  $-C\equiv CR^8$  и  $-T$ ,

$-R^4$ ,  $-R^5$  и  $-R^{5a}$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из  $-H$ ,  $-C(R^9 R^{9a} R^{9b})$  и  $-T$ ,

$a_1$  и  $a_2$  независимо друг от друга представляют собой 0 или 1,

каждый  $-R^6$ ,  $-R^{6a}$ ,  $-R^7$ ,  $-R^{7a}$ ,  $-R^8$ ,  $-R^{8a}$ ,  $-R^{8b}$ ,  $-R^9$ ,  $-R^{9a}$ , и  $-R^{9b}$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , галогена,  $-CN$ ,  $-COOR^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{10}$ ,  $-C(O)N(R^{10} R^{10a})$ ,  $-S(O)_2N(R^{10} R^{10a})$ ,  $-S(O)N(R^{10} R^{10a})$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a} R^{10b})$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10} R^{10a})$ ,

$-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10a}$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a}\text{R}^{10b})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10}\text{R}^{10a})$ ,  $-\text{T}$ ,  $\text{C}_{1-20}$  алкила,  
 $\text{C}_{2-20}$  алкенила и  $\text{C}_{2-20}$  алкинила, где  $-\text{T}$ ,  $\text{C}_{1-20}$  алкил,  $\text{C}_{2-20}$  алкенил и  $\text{C}_{2-20}$  алкинил  
 необязательно замещены одним или несколькими  $-\text{R}^{11}$ , которые являются одинаковыми  
 или различными, и где  $\text{C}_{1-20}$  алкил,  $\text{C}_{2-20}$  алкенил, и  $\text{C}_{2-20}$  алкинил необязательно  
 прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из  
 $-\text{T}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12a})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{OC}(\text{OR}^{12})(\text{R}^{12a})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12a})-$ , и  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,

каждый  $-\text{R}^{10}$ ,  $-\text{R}^{10a}$ , и  $-\text{R}^{10b}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-\text{H}$ ,  $-\text{T}$ ,  $\text{C}_{1-20}$   
 алкила,  $\text{C}_{2-20}$  алкенила и  $\text{C}_{2-20}$  алкинила, где  $-\text{T}$ ,  $\text{C}_{1-20}$  алкил,  $\text{C}_{2-20}$  алкенил, и  $\text{C}_{2-20}$  алкинил  
 необязательно замещены одним или несколькими  $-\text{R}^{11}$ , которые являются одинаковыми  
 или различными, и где  $\text{C}_{1-20}$  алкил,  $\text{C}_{2-20}$  алкенил, и  $\text{C}_{2-20}$  алкинил необязательно  
 прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из  
 $-\text{T}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12a})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,  $-\text{OC}(\text{OR}^{12})(\text{R}^{12a})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12a})-$ , и  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})-$ ,

каждый  $\text{T}$  независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из фенила,  
 нафтила, инденила, инданила, тетралинила,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного  
 гетероциклила и 8- 11-членного гетеробициклила, где каждый  $\text{T}$  необязательно  
 независимо замещен одним или несколькими  $-\text{R}^{11}$ , которые являются одинаковыми или  
 различными,

каждый  $-\text{R}^{11}$  независимо друг от друга выбран из галогена,  $-\text{CN}$ , оксо ( $=\text{O}$ ),  
 $-\text{COOR}^{13}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ ,  
 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13a}\text{R}^{13b})$ ,  $-\text{SR}^{13}$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13a}$ ,  
 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})\text{R}^{13a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13a}\text{R}^{13b})$ ,  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13}\text{R}^{13a})$  и  $\text{C}_{1-6}$  алкила, где  $\text{C}_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или  
 несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый  $-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^{13a}$ , и  $-\text{R}^{13b}$  независимо выбран из группы, состоящей из  
 $-\text{H}$ , и  $\text{C}_{1-6}$  алкил, где  $\text{C}_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими  
 галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

необязательно, одна или более из пар  $-R^1/-R^{1a}$ ,  $-R^2/-R^{2a}$ ,  $-R^3/-R^{3a}$ ,  $-R^6/-R^{6a}$ ,  $-R^7/-R^{7a}$  соединяются вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{3-10}$  циклоалкила или 3-10-ти членного гетероциклила,

необязательно, одна или более из пар  $-R^1/-R^2$ ,  $-R^1/-R^3$ ,  $-R^1/-R^4$ ,  $-R^1/-R^5$ ,  $-R^1/-R^6$ ,  $-R^1/-R^7$ ,  $-R^2/-R^3$ ,  $-R^2/-R^4$ ,  $-R^2/-R^5$ ,  $-R^2/-R^6$ ,  $-R^2/-R^7$ ,  $-R^3/-R^4$ ,  $-R^3/-R^5$ ,  $-R^3/-R^6$ ,  $-R^3/-R^7$ ,  $-R^4/-R^5$ ,  $-R^4/-R^6$ ,  $-R^4/-R^7$ ,  $-R^5/-R^6$ ,  $-R^5/-R^7$ ,  $-R^6/-R^7$  соединяются вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием кольца А,

А выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила и 8- 11-членного гетеробициклила,

где  $-L^1$ - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным.

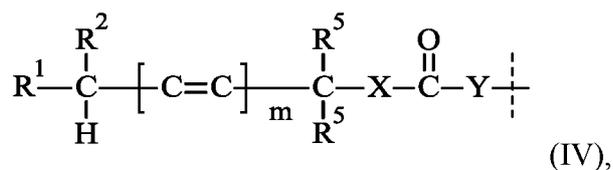
Необязательные другие заместители составляющей  $-L^1$ - формулы (III) предпочтительно являются такими, как описано выше.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (III) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (III) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - раскрыт в EP1536334B1, WO2009/009712A1, WO2008/034122A1, WO2009/143412A2, WO2011/082368A2 и US8618124B2, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки в полном объеме.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - является таким, как раскрыто в US8946405B2 и US8754190B2, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки в полном объеме. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет формулу (IV):



где

пунктирная линия показывает присоединение к -D, и где присоединение осуществляется через функциональную группу фрагмента -D, выбранную из группы, состоящей из -OH, -SH и NH<sub>2</sub>,

m представляет собой 0 или 1,

по меньшей мере один или оба из -R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбирается/независимо друг от друга выбирают из группы, состоящей из -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, -C(O)R<sup>3</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup> и -SR<sup>4</sup>,

один и только один из -R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арилалкила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

-R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -OR<sup>9</sup> и N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>,

-R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

каждый -R<sup>5</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенилалкила, необязательно замещенного алкинилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

-R<sup>9</sup> выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного алкила,

-Y- отсутствует, и -X- представляет собой -O- или S-; или

-Y- представляет собой -N(Q)CH<sub>2</sub>-, и X- представляет собой -O-;

Q выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила,

необязательно, -R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут соединяться с образованием 3-8-членного кольца; и

необязательно, оба -R<sup>9</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо,

где -L<sup>1</sup>- имеет по меньшей мере один заместитель -L<sup>2</sup>-Z или -L<sup>2</sup>-Z' и где -L<sup>1</sup>- является необязательно дополнительно замещенным.

Только в контексте формулы (IV) применяемые термины имеют следующие значения:

Термин “алкил”, как применяется в настоящей заявке, включает линейные, разветвленные или циклические насыщенные углеводородные группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода, или в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Термин “алкокси” включает алкильные группы, связанные с кислородом, включая метокси, этокси, изопропокси, циклопропокси, циклобутокси и подобное.

Термин “алкенил” включает неароматические ненасыщенные углеводороды с двойными связями углерод-углерод.

Термин “алкинил” включает неароматические ненасыщенные углеводороды с тройными связями углерод-углерод.

Термин “арил” включает ароматические углеводородные группы, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, включая группы, такие как фенил, нафтил и антраценил. Термин “гетероарил” включает ароматические кольца, содержащие от 3 до 15 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, включая группы, такие как пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил, инденил и подобное.

В некоторых случаях, алкенильные, алкинильные, арильные или гетероарильные составляющие могут быть соединены с оставшейся частью молекулы через алкиленовую связь. При этих обстоятельствах заместитель будет называться алкенилалкил, алкинилалкил, арилалкил или гетероарилалкил, что указывает на то, что алкиленовая составляющая находится между алкенилом, алкинилом, арилом или гетероарилом и молекулой, с которой связан алкенил, алкинил, арил или гетероарил.

Термин “галоген” включает бром, фтор, хлор и иод.

Термин “гетероциклическое кольцо” относится к 4 - 8-членному ароматическому или неароматическому кольцу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один N, O, или S атом. Примерами являются пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, пирролидин и тетрагидрофуранил, а также примерные группы, приведенные выше для термина “гетероарил”.

Когда кольцевая система необязательно замещена, подходящие заместители выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила или дополнительного кольца, где каждый необязательно дополнительно замещен. Необязательные заместители в любой группе, включая вышеуказанные, включают гало, нитро, циано, OR, -SR, -NR<sub>2</sub>, -



“Алкил”, “алкенил” и “алкинил” включают линейные, разветвленные или циклические углеводородные группы, имеющие от 1 до 8 атомов углерода или 1-6 атомов углерода или 1-4 атомов углерода, где алкилом является насыщенный углеводород, алкенил включает одну или более двойных связей углерод-углерод, и алкинил включает одну или более тройных связей углерод-углерод. Если иного не указано, они содержат 1-6 атомов углерода.

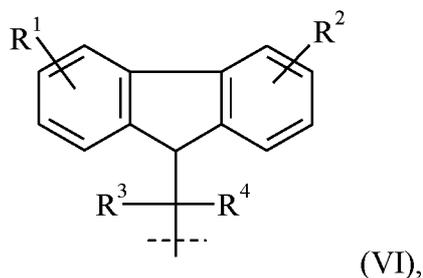
“Арил” включает ароматические углеводородные группы, имеющие от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно 6-10 атомов углерода, включая группы, такие как фенил, нафтил и антрацен. “Гетероарил” включает ароматические кольца, содержащие 3-15 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, предпочтительно 3-7 атомов углерода, содержащие по меньшей мере один N, O или S атом, включая группы, такие как пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил, инденил и подобное.

Термин “замещенный” означает алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную или гетероарильную группу, включающую одну или более групп заместителей вместо одного или более атомов водорода. Заместители могут в общем быть выбраны из галогена, включая F, Cl, Br и I; низшего алкила, включая линейный, разветвленный и циклический; низшего галоалкила, включая фторалкил, хлоралкил, бромалкил и иодалкил; OH; низшего алкокси, включая линейные, разветвленные и циклические; SH; низшего алкилтио, включая линейный, разветвленный и циклический; amino, алкиламино, диалкиламино, силила, включая алкилсилил, алкоксисилил и арилсилил; нитро; циано; карбонила; карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты, карбоксильного амида, аминокарбонила; аминоксила; карбамата; мочевины; тиокарбамата; тиомочевины; кетона; сульфона; сульфонамида; арила, включая фенил, нафтил и антраценил; гетероарила, включая 5-ти членные гетероарилы, включая пиррол, имидазол, фуран, тиофен, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, оксадиазол и тетразол, 6-ти членные гетероарилы, включая пиридин, пиримидин, пиазин, и конденсированные гетероарилы, включая бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензимидазол, индол, бензотиазол, бензизоксазол и бензизотиазол.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (V) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (V) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет структуру, как раскрыто в US7585837B2. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет формулу (VI):



где

пунктирная линия показывает присоединение к  $-D$  через аминную функциональную группу  $-D$ ,

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, алкокси, алкоксиалкила, арила, алкарила, аралкила, галогена, нитро,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NHR^5$ , амина, аммония, карбоксила,  $PO_3H_2$  и  $OPO_3H_2$ ,

$R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и арила, где  $-L^1$ - замещен  $-L^2-Z$ , и где  $-L^1$ - необязательно более не замещен.

Подходящими заместителями для формулы (VI) являются алкил (такой как  $C_{1-6}$  алкил), алкенил (такой как  $C_{2-6}$  алкенил), алкинил (такой как  $C_{2-6}$  алкинил), арил (такой как фенил), гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил (например, ароматический 4-7-членный гетероцикл) или галогеновые фрагменты.

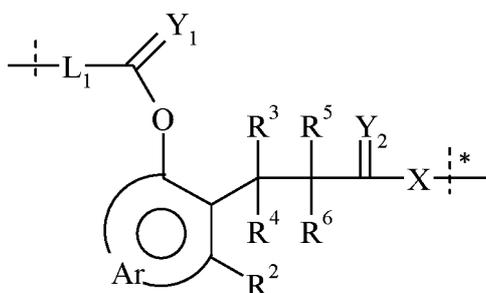
Только в контексте формулы (VI) используемые термины имеют следующее значение:

Термины «алкил», «алкокси», «алкоксиалкил», «арил», «алкарил» и «аралкил» означают алкильные радикалы с 1-8, предпочтительно 1-4 атомами углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил и бутил, и арильные радикалы с 6-10 атомами углерода, например, фенил и нафтил. Термин «галоген» включает бром, фтор, хлор и йод.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VI) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VI) дополнительно не замещен.

Согласно предпочтительному варианту осуществления  $-L^1$ - является таким, как раскрыто в WO2002/089789A1, который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет формулу (VII):



(VII),

где

пунктирная линия показывает присоединение к -D через аминную функциональную группу -D,

$Y_1$  и  $Y_2$  независимо представляют собой O, S или  $NR^7$ ,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$  алкилов,  $C_{3-12}$  разветвленных алкилов,  $C_{3-8}$  циклоалкилов,  $C_{1-6}$  замещенных алкилы,  $C_{3-8}$  замещенных циклоалкилов, арилов, замещенных арилов, аралкилов,  $C_{1-6}$  гетероалкилов, замещенных  $C_{1-6}$  гетероалкилов,  $C_{1-6}$  алкокси, фенокси и  $C_{1-6}$  гетероалкокси,

Ar представляет собой фрагмент, который при включении в формулу (VII) образует многозамещенный ароматический углеводород или многозамещенную гетероциклическую группу,

X представляет собой химическую связь или фрагмент, который активно транспортируется в клетку-мишень, гидрофобный фрагмент или их комбинацию,

у представляет собой 0 или 1,

где  $-L^1$  - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$  является необязательно дополнительно замещенным.

Только в контексте формулы (VII) используемые термины имеют следующее значение:

Следует понимать, что термин «алкил» включает, например, неразветвленные, разветвленные, замещенные  $C_{1-12}$  алкилы, включая алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкилы или замещенные циклоалкилы и т.д.

Термин «замещенный» следует понимать, как включающий добавление или замену одного или нескольких атомов, содержащихся в функциональной группе или соединениях, одним или несколькими различными атомами.

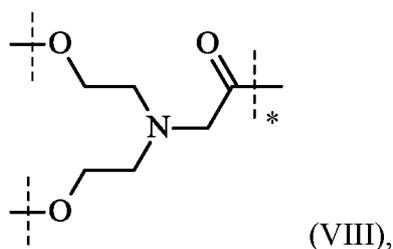
Замещенные алкилы включают карбоксиалкилы, аминоалкилы, диалкиламино, гидроксиалкилы и меркаптоалкилы, замещенные циклоалкилы включают фрагменты, такие как 4-хлорциклогексил, арилы включают фрагменты, такие как нафтил, замещенные арилы включают фрагменты, такие как 3-бромфенил, аралкилы включают фрагменты, такие как толуил, гетероалкилы включают фрагменты, такие как этилтиофен, замещенные

гетероалкилы включают фрагменты, такие как 3-метокситиофон, алкокси включает фрагменты, такие как метокси, и фенокси включает фрагменты, такие как 3-нитрофенокси. Под гало- следует понимать, что он включает фтор, хлор, йод и бром.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VII) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VII) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - содержит подструктуру формулы (VIII)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи,

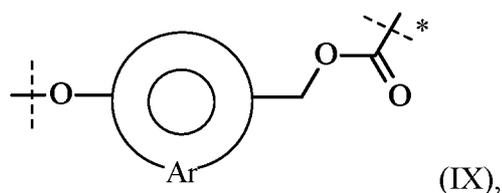
неотмеченные пунктирные линии показывают присоединение к остальной части  $-L^1$ -, и

где  $-L^1$ - имеет по меньшей мере один заместитель  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ , и где  $-L^1$ - является необязательно дополнительно замещенным.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VIII) замещен одним фрагментом  $-L^2-Z$  или  $-L^2-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - формулы (VIII) дополнительно не замещен.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - содержит подструктуру формулы (IX)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, показывает присоединение к атому азота -D посредством образования карбоматной связи,



осуществления п формулы (X) представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3. Согласно определенным вариантам осуществления п формулы (X) представляет собой целое число из 0, 1, 2 и 3. Согласно определенным вариантам осуществления п формулы (X) представляет собой 1. Согласно определенным вариантам осуществления п формулы (X) представляет собой 2. Согласно определенным вариантам осуществления п формулы (X) представляет собой 3.

Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) выбрана из группы, состоящей из  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила,  $-COR^3$ ,  $-SOR^3$  или  $-SO_2R^3$ , где  $-R^3$  представляет собой  $-H$ , необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил,  $-OR^8$  или  $-NR^8_2$ , где каждый  $-R^8$  независимо представляет собой  $-H$  или необязательно замещенный алкил, или обе группы  $-R^8$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, или  $-SR^9$ , где  $-R^9$  представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-CN$ . Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-NO_2$ . Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой необязательно замещенный арил, содержащий от 6 до 10 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил или антраценил. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой необязательно замещенный гетероарил, содержащий от 3 до 7 атомов углерода и содержащий по меньшей мере один атом N, O, или S. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой необязательно замещенный пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил, или инденил. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой необязательно замещенный алкенил, содержащий от 2 до 20 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления

электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой обязательно замещенный алкинил, содержащий от 2 до 20 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-COR^3$ ,  $-SOR^3$ , или  $-SO_2R^3$ , где  $-R^3$  представляет собой  $-H$ , обязательно замещенный алкил, содержащий от 2 до 20 атомов углерода, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного арилалкила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероарилалкила,  $-OR^8$  или  $-NR^8_2$ , где каждый  $-R^8$  независимо представляет собой  $-H$  или обязательно замещенный алкил, содержащий от 2 до 20 атомов углерода, или обе группы  $-R^8$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Согласно определенным вариантам осуществления электроноакцепторная группа  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-SR^9$ , где  $-R^9$  представляет собой обязательно замещенный алкил, содержащий от 2 до 20 атомов углерода, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный арилалкил, обязательно замещенный гетероарил или обязательно замещенный гетероарилалкил.

Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  или  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-CN$ ,  $-SOR^3$  или  $-SO_2R^3$ . Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-CN$  или  $-SO_2R^3$ . Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-CN$  или  $-SO_2R^3$ , где  $-R^3$  представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный арил или  $-NR^8_2$ . Согласно определенным вариантам осуществления по меньшей мере один из  $-R^1$  и  $-R^2$  формулы (X) представляет собой  $-CN$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2CH_3$ , фенил, замещенный  $-SO_2$ , фенил, замещенный  $-SO_2$  и  $-Cl$ ,  $-SO_2N(CH_2CH_2)_2O$ ,  $-SO_2CH(CH_3)_2$ ,  $-SO_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$  или  $-SO_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ .

Согласно определенным вариантам осуществления каждый  $-R^4$  формулы (X) независимо представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил. Согласно определенным вариантам осуществления оба  $-R^4$  представляют собой метил.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Y$ - формулы (X) отсутствует. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Y$ - формулы (X) представляет собой  $-N(R^6)CH_2$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет формулу (X), где  $n$  представляет собой 1,  $-R^1$  представляет собой  $-CN$ ,  $-R^2$  представляет собой  $-H$ , и  $-R^4$  представляет собой  $-CH_3$ . Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$ - имеет формулу (X), где  $n$  представляет собой 1,  $-R^1$  представляет собой  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-R^2$





собой 3,  $-R^1$  представляет собой  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-R^2$  представляет собой  $-\text{H}$ , и  $-R^4$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ . Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$  имеет формулу (X), где n представляет собой 3,  $-R^1$  представляет собой  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ,  $-R^2$  представляет собой  $-\text{H}$ , и  $-R^4$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ . Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^1$  имеет формулу (X), где n представляет собой 3,  $-R^1$  представляет собой фенил, замещенный с  $-\text{SO}_2$  и  $-\text{CH}_3$ ,  $-R^2$  представляет собой  $-\text{H}$ , и  $-R^4$  представляет собой  $-\text{CH}_3$ .

Только в контексте формулы (X) используемые термины имеют следующее значение:

Термин «алкил» относится к линейным, разветвленным или циклическим насыщенным углеводородным группам, содержащим от 1 до 20, от 1 до 12, от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкил является линейным или разветвленным. Примеры линейных или разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил. Согласно определенным вариантам осуществления алкил является циклическим. Примеры циклических алкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил и циклогексил.

Термин «алкокси» относится к алкильным группам, связанным с кислородом, включая метокси, этокси, изопропокси, циклопропокси и циклобутокси.

Термин «алкенил» относится к неароматическим ненасыщенным углеводородам с двойными углерод-углеродными связями и от 2 до 20, от 2 до 12, от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомами углерода.

Термин «алкинил» относится к неароматическим ненасыщенным углеводородам с тройными углерод-углеродными связями и от 2 до 20, от 2 до 12, от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомами углерода.

Термин «арил» относится к ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 18 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода, включая такие группы, как фенил, нафтил и антраценил. Термин «гетероарил» относится к ароматическим кольцам, содержащим от 3 до 15 атомов углерода, содержащим по меньшей мере один атом N, O или S, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода, содержащим по меньшей мере один атом N, O или S, включая такие группы, как пирролил, пиридил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, хинолил, индолил и инденил.

Согласно определенным вариантам осуществления алкенильные, алкинильные, арильные или гетероарильные фрагменты могут быть связаны с остальной частью молекулы посредством алкильной связи. В этих обстоятельствах заместитель будет называться алкенилалкилом, алкинилалкилом, арилалкилом или гетероарилалкилом, что указывает на то, что алкиленовый фрагмент находится между алкенильным, алкинильным, арильным или гетероарильным фрагментом и молекулой, с которой связан алкенил, алкинил, арил или гетероарил.

Термин «галоген» или «гало» относится к бром, фтору, хлору и йоду.

Термин «гетероциклическое кольцо» или «гетероциклил» относится к 3-15-ти членному ароматическому или неароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один атом N, O или S. Примеры включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, пирролидин и тетрагидрофуранил, а также иллюстративные группы, представленные выше для термина «гетероарил». Согласно определенным вариантам осуществления гетероциклическое кольцо или гетероциклил является неароматическим. Согласно определенным вариантам осуществления гетероциклическое кольцо или гетероциклил является ароматическим.

Термин «необязательно замещенный» относится к группе, которая может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры заместителей включают алкил, алкенил, алкинил, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^{aa}$ ,  $-SR^{aa}$ ,  $-NR^{aa}R^{bb}$ ,  $-NO_2$ ,  $-C=NH(OR^{aa})$ ,  $-C(O)R^{aa}$ ,  $-OC(O)R^{aa}$ ,  $-C(O)OR^{aa}$ ,  $-C(O)NR^{aa}R^{bb}$ ,  $-OC(O)NR^{aa}R^{bb}$ ,  $-NR^{aa}C(O)R^{bb}$ ,  $-NR^{aa}C(O)OR^{bb}$ ,  $-S(O)R^{aa}$ ,  $-S(O)_2R^{aa}$ ,  $-NR^{aa}S(O)R^{bb}$ ,  $-C(O)NR^{aa}S(O)R^{bb}$ ,  $-NR^{aa}S(O)_2R^{bb}$ ,  $-C(O)NR^{aa}S(O)_2R^{bb}$ ,  $-S(O)NR^{aa}R^{bb}$ ,  $-S(O)_2NR^{aa}R^{bb}$ ,  $-P(O)(OR^{aa})(OR^{bb})$ , гетероциклил, гетероарил или арил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил и арил каждый независимо необязательно замещен  $-R^{cc}$ , где  $-R^{aa}$  и  $-R^{bb}$  каждый независимо представляет собой  $-H$ , алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, гетероарил или арил, или  $-R^{aa}$  и  $-R^{bb}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилем, алкокси или  $-CN$ , и где каждый  $-R^{cc}$  независимо представляет собой алкил, алкенил, алкинил, галоген, гетероциклил, гетероарил, арил,  $-CN$  или  $-NO_2$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2-$  выбран из группы, состоящей из  $-T'$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{y1})-$ ,  $-S(O)_2N(R^{y1})-$ ,  $-S(O)N(R^{y1})-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-N(R^{y1})S(O)_2N(R^{y1a})-$ ,

-S-, -N(R<sup>y1</sup>)-, -OC(OR<sup>y1</sup>)(R<sup>y1a</sup>)-, -N(R<sup>y1</sup>)C(O)N(R<sup>y1a</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>y1</sup>)-, C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -T'-, C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y3a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y3</sup>)-, -OC(OR<sup>y3</sup>)(R<sup>y3a</sup>)-, -N(R<sup>y3</sup>)C(O)N(R<sup>y3a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>y3</sup>)-,

-R<sup>y1</sup> и -R<sup>y1a</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из -H-, -T', C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -T', C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y4a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y4</sup>)-, -OC(OR<sup>y4</sup>)(R<sup>y4a</sup>)-, -N(R<sup>y4</sup>)C(O)N(R<sup>y4a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>y4</sup>)-,

каждый T независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралина, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 8-11-членного гетеробифенила, 8-30-членного карбополициклила и 8-30-членного гетерополициклила, где каждый T необязательно независимо замещен одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R<sup>y2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из, -CN, оксо (=O), -COOR<sup>y5</sup>, -OR<sup>y5</sup>, -C(O)R<sup>y5</sup>, -C(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y5</sup>, -S(O)R<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y5a</sup>R<sup>y5b</sup>), -SR<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)OR<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)N(R<sup>y5a</sup>R<sup>y5b</sup>), -OC(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый -R<sup>y3</sup>, -R<sup>y3a</sup>, -R<sup>y4</sup>, -R<sup>y4a</sup>, -R<sup>y5</sup>, -R<sup>y5a</sup> и -R<sup>y5b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления -L<sup>2</sup>- выбран из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y1</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y1a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y1</sup>)-, -OC(OR<sup>y1</sup>)(R<sup>y1a</sup>)-, -N(R<sup>y1</sup>)C(O)N(R<sup>y1a</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>y1</sup>)-, C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -T-, C<sub>1-20</sub> алкил, C<sub>2-20</sub> алкенил, и C<sub>2-20</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

и где C<sub>1-20</sub> алкил, C<sub>2-20</sub> алкенил, и C<sub>2-20</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y3a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y3</sup>)-, -OC(OR<sup>y3</sup>)(R<sup>y3a</sup>)-, -N(R<sup>y3</sup>)C(O)N(R<sup>y3a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>y3</sup>)-,

-R<sup>y1</sup> и -R<sup>y1a</sup> независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из -H, -Т, C<sub>1-10</sub> алкила, C<sub>2-10</sub> алкенила и C<sub>2-10</sub> алкинила, где -Т, C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил и C<sub>2-10</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил, и C<sub>2-10</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y4a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y4</sup>)-, -OC(OR<sup>y4</sup>)(R<sup>y4a</sup>)-, -N(R<sup>y4</sup>)C(O)N(R<sup>y4a</sup>)-, и -OC(O)N(R<sup>y4</sup>)-,

каждый Т независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 8-11-членного гетеробикаклила, 8-30-членного карбополициклила и 8-30-членного гетерополициклила, где каждый Т необязательно независимо замещен одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

-R<sup>y2</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо (=O), -COOR<sup>y5</sup>, -OR<sup>y5</sup>, -C(O)R<sup>y5</sup>, -C(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y5</sup>, -S(O)R<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y5a</sup>R<sup>y5b</sup>), -SR<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>), -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>y5</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)S(O)R<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)OR<sup>y5a</sup>, -N(R<sup>y5</sup>)C(O)N(R<sup>y5a</sup>R<sup>y5b</sup>), -OC(O)N(R<sup>y5</sup>R<sup>y5a</sup>) и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

каждый -R<sup>y3</sup>, -R<sup>y3a</sup>, -R<sup>y4</sup>, -R<sup>y4a</sup>, -R<sup>y5</sup>, -R<sup>y5a</sup> и -R<sup>y5b</sup> независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из -H и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления -L<sup>2</sup>- выбран из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y1</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>y1</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y1a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>y1</sup>)-, -OC(OR<sup>y1</sup>)(R<sup>y1a</sup>)-, -N(R<sup>y1</sup>)C(O)N(R<sup>y1a</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>y1</sup>)-, C<sub>1-50</sub> алкила, C<sub>2-50</sub> алкенила и C<sub>2-50</sub> алкинила, где -Т-, C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно замещены одним или несколькими -R<sup>y2</sup>, которые являются одинаковыми или различными, и где C<sub>1-50</sub> алкил, C<sub>2-50</sub> алкенил, и C<sub>2-50</sub> алкинил необязательно прерываются одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)N(R<sup>y3</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -

S(O)-,  $-N(R^{y3})S(O)_2N(R^{y3a})-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{y3})-$ ,  $-OC(OR^{y3})(R^{y3a})-$ ,  $-N(R^{y3})C(O)N(R^{y3a})-$ , и  $-OC(O)N(R^{y3})-$ ,

$-R^{y1}$  и  $-R^{y1a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ ,  $-T$ ,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{2-10}$  алкенила и  $C_{2-10}$  алкинила,

каждый  $T$  независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 8-11-членного гетеробипциклила, 8-30-членного карбополициклила и 8-30-членного гетерополициклила,

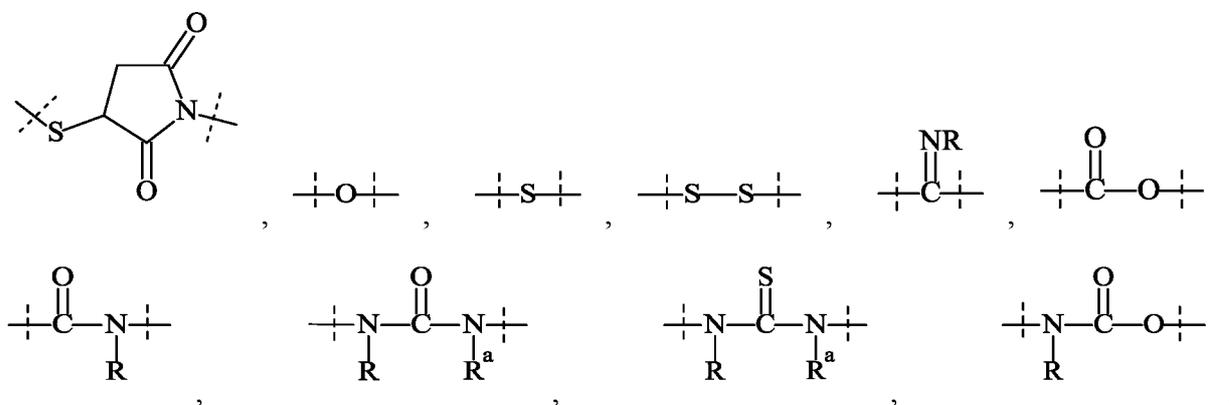
каждый  $-R^{y2}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, и

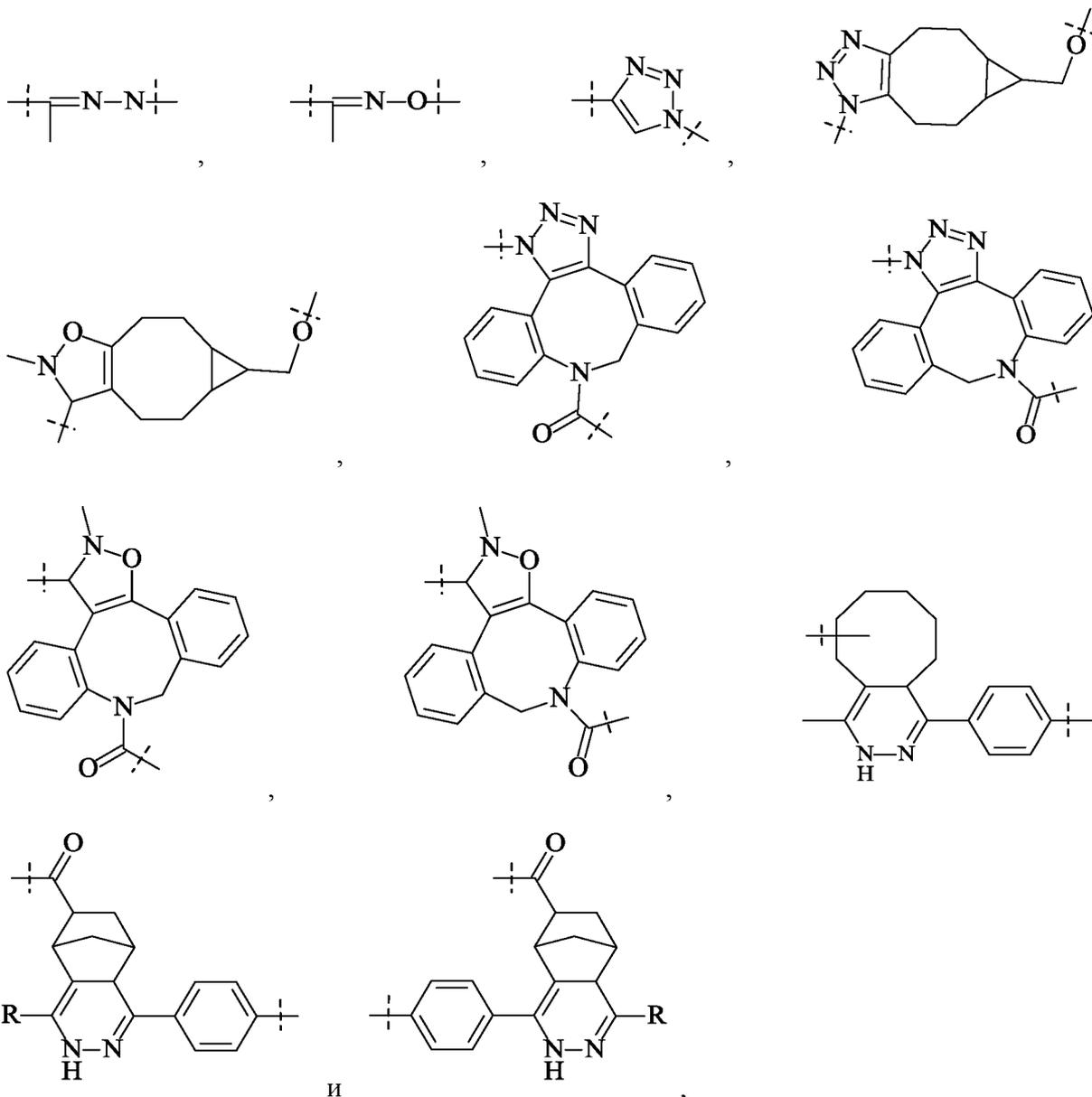
каждый  $-R^{y3}$ ,  $-R^{y3a}$ ,  $-R^{y4}$ ,  $-R^{y4a}$ ,  $-R^{y5}$ ,  $-R^{y5a}$  и  $-R^{y5b}$  независимо друг от друга выбран из группы, состоящей из  $-H$  и  $C_{1-6}$  алкила, где  $C_{1-6}$  алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2-$  представляет собой  $C_{1-20}$  алкильную цепь, которая необязательно прерывается одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей  $-O-$ ,  $-T'-$  и  $-C(O)N(R^{y1})-$ , и где  $C_{1-20}$  алкильная цепь необязательно замещена одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-T'$  и  $-C(O)N(R^{y6}R^{y6a})$ , где  $-R^{y1}$ ,  $-R^{y6}$ ,  $-R^{y6a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $H$  и  $C_{1-4}$  алкила, и где  $T'$  выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 3-10-ти членного гетероциклила, 8-11-ти членного гетеробипциклила, 8-30-ти членного карбополициклила и 8-30-ти членного гетерополициклила.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2-$  имеет молекулярную массу в диапазоне от 14 г/моль до 750 г/моль.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2-$  содержит фрагмент, выбранный из группы, состоящей из





где

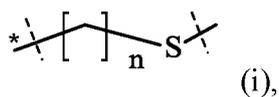
пунктирная линия обозначает присоединение к остальной части  $-L^2$ -,  $-L^1$ -,  $-Z$  и/или  $-Z'$ , соответственно; и

$-R$  и  $R^a$  независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2$ - имеет длину цепи от 1 до 20 атомов.

Как применяется в настоящей заявке термин “длина цепи” в отношении составляющей  $-L^2$ - относится к числу атомов  $-L^2$ -, присутствующих в самом коротком соединении между  $-L^1$ - и  $-Z$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-L^2$ - имеет формулу (i)



где

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, означает присоединение к  $-L^1$ ;

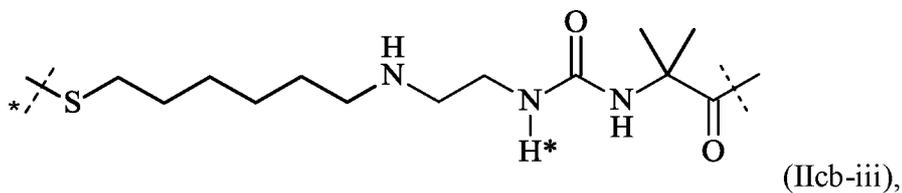
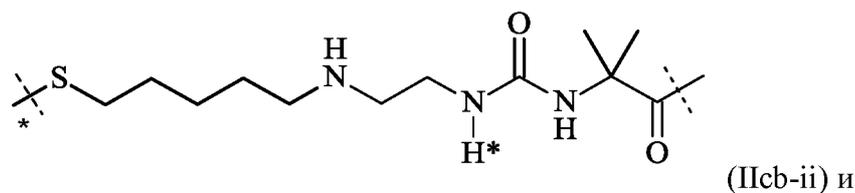
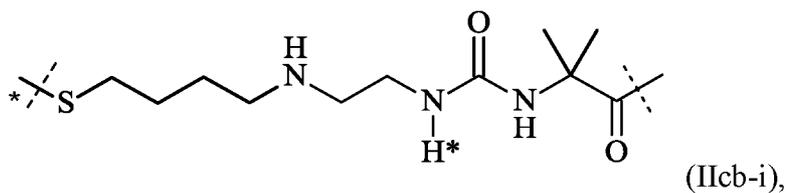
неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к  $-Z$  или  $Z'$ ;

$n$  выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 и 18; и

где составляющая формулы (i) необязательно дополнительно замещена.

Согласно определенным вариантам осуществления  $n$  формулы (i) выбран из группы, состоящей из 3, 4, 5, 6, 7, 8, и 9. Согласно определенным вариантам осуществления  $n$  формулы (i) представляет собой 4, 5, 6, или 7. Согласно определенным вариантам осуществления  $n$  формулы (i) представляет собой 4. Согласно определенным вариантам осуществления  $n$  формулы (i) представляет собой 5. Согласно определенным вариантам осуществления  $n$  формулы (i) представляет собой 6.

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1-L^2-$  выбран из группы, состоящей из



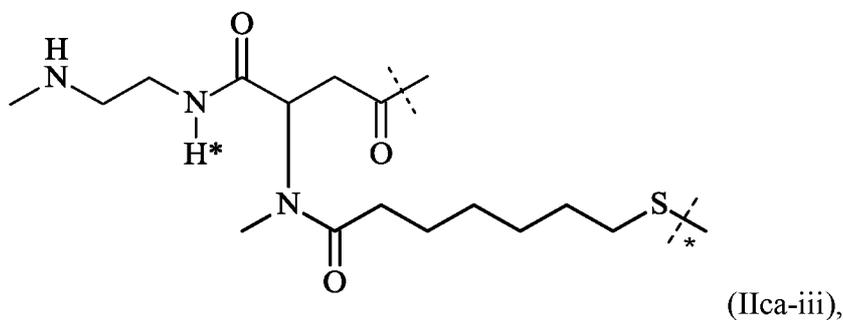
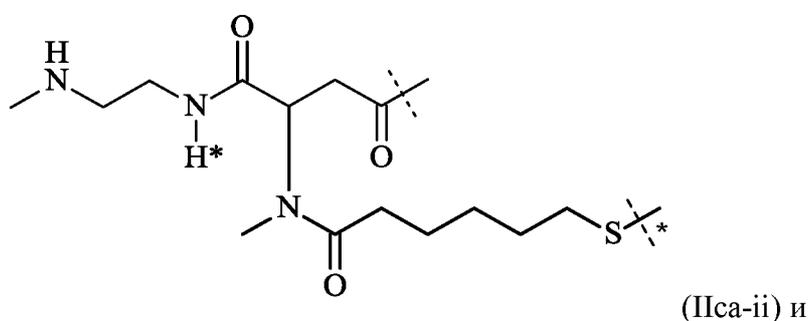
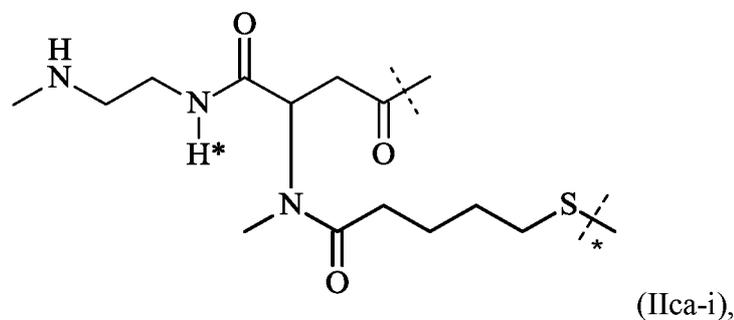
где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота фрагмента  $-D$ , которая представляет собой фрагмент  $R_3NH$ , путем образования амидной связи; и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, означает присоединение к  $-Z$  или  $-Z'$ .

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1-L^2-$  имеет формулу (IIa-ii). Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1-L^2-$  имеет формулу (IIb-iii).

Согласно определенным вариантам осуществления фрагмент  $-L^1-L^2-$  выбран из группы, состоящей из



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота  $-D$ , которая представляет собой фрагмент РТН, путем образования амидной связи; и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, означает присоединение к  $-Z$  или  $-Z'$ .

Носитель  $-Z$  содержит  $C_{8-24}$  алкил или полимер. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  содержит полимер, как например, полимер, выбранный из группы, состоящей из 2-метакрилоил-оксиэтила фосфоилхолинов, поли(акриловых кислот), поли(акрилатов), поли(акриламидов), поли(алкилокси) полимеров, поли(амидов), поли(амидоаминов), поли(аминокислот), поли(ангидридов), поли(аспартамидов), поли(масляных кислот), поли(гликолевых кислот), полибутилентерефталатов, поли(капролактонов), поли(карбонатов), поли(цианоакрилатов),

поли(диметилакриламидами), поли(сложных эфиров), поли(этиленов), поли(этиленгликолей), поли(этиленоксидов), поли(этилфосфатов), поли(этилоксазолинов), поли(гликолевых кислот), поли(гидроксиэтилакрилатов), поли(гидроксиэтил-оксазолинов), поли(гидроксиметакрилатов), поли(гидроксипропилметакриламидами), поли(гидроксипропил метакрилатов), поли(гидроксипропилноксазолинов), поли(иминокарбонатов), поли(молочных кислот), поли(сополимеров молочных и гликолевых кислот), поли(метакриламидами), поли(метакрилатов), поли(метилоксазолинов), поли(органофосфазенов), поли(ортосложных эфиров), поли(оксазолинов), поли(пропиленгликолей), поли(силоксанов), поли(уретанов), поли(виниловых спиртов), поли(виниламинов), поли(винилметиловых простых эфиров), поли(винилпирролидонов), силиконов, целлюлоз, карбометилцеллюлоз, гидроксипропил метилцеллюлоз, хитинов, хитозанов, декстранов, декстринов, желатинов, гиалуроновых кислот и производных, функционализированных гиалуроновых кислот, маннанов, пектинов, рамногалактуронанов, крахмалов, гидроксилалкил крахмалов, гидроксиэтил крахмалов и других полимеров на основе углеводов, ксиланов и их сополимеров. Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит поли(этиленгликоль) (ПЭГ).

Согласно определенным вариантам осуществления -Z имеет молекулярную массу в интервале от 5 до 200 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z имеет молекулярную массу в интервале от 8 до 100 кДа, как например, в интервале от 10 до 80 кДа, от 12 до 60 кДа, или от 15 до 40 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z имеет молекулярную массу около 20 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z имеет молекулярную массу около 40 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит ПЭГ и имеет молекулярную массу в интервале от 5 до 200 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит ПЭГ и имеет молекулярную массу в интервале от 8 до 100 кДа, как например, в интервале от 10 до 80 кДа, от 12 до 60 кДа или от 15 до 40 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит ПЭГ и имеет молекулярную массу около 20 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит ПЭГ и имеет молекулярную массу около 40 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит белок, как например, белок, выбранный из группы, состоящей из карбоксил-концевого полипептида хорионического гонадотропина, как описано в US 2012/0035101 A1, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки; альбумина; ХТЕН, как описано в WO 2011123813 A2, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки; последовательностей

пролиновых/аланиновых случайных спиралей, как описано в WO 2011/144756 A1, который включен в настоящую заявку посредством ссылки; последовательностей пролина/аланина/серина, как описано в WO 2008/155134 A1 и WO 2013/024049 A1, которые включены в настоящую заявку посредством ссылками; с Fc слитых белков. Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой полисаркозин. Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит поли(N-метилглицин). Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит составляющую белка со структурой случайной спирали.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит производное жирной кислоты, как например, производное, как раскрыто в WO 2005/027978 A2 и WO 2014/060512 A1, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой полимер на основе гиалуроновой кислоты.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой носитель, как раскрывается в WO 2012/02047 A1, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой носитель, как раскрывается в WO 2013/024048 A1, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой полимер на основе ПЭГ, такой как линейный, разветвленный или полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой линейный полимер на основе ПЭГ.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей. Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей, имеющий по меньшей мере 4 ветви на основе ПЭГ.

Согласно определенным вариантам осуществления такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей -Z соединен с множеством составляющих-  $L^2-L^1-D$ , где каждый фрагмент  $-L^2-L^1-D$  предпочтительно соединен с концом ветви, предпочтительно с концом ветви. Согласно определенным вариантам осуществления такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей -Z соединен с 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ . Даже более предпочтительно такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей -Z соединен с 2, 3, 4, 6 или 8 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ . Согласно

определенным вариантам осуществления такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей  $-Z$  соединен с 2, 3, 4, 6 или 8 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ . Даже более предпочтительно такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей  $-Z$  соединен с 2, 4 или 6 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ . Согласно определенным вариантам осуществления такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей  $-Z$  соединен с 2, 4 или 6 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ , даже более предпочтительно такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей  $-Z$  соединен с 4 или 6 составляющими  $-L^2-L^1-D$ , и наиболее предпочтительно такой полимер на основе ПЭГ с множеством ветвей  $-Z$  соединен с 4 фрагментами  $-L^2-L^1-D$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ, имеющий одну, две, три, четыре, пять или шесть точек разветвления. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ, имеющий одну, две или три точки разветвления. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ, имеющий одну точку разветвления. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ, имеющий две точки разветвления. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ, имеющий три точки разветвления.

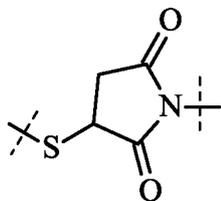
Согласно определенным вариантам осуществления точка разветвления может быть выбрана из группы, состоящей из  $-N<$ ,  $-CH<$  и  $>C<$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой в интервале от 5 до 200 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой в интервале от 8 до 100 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой в интервале от 10 до 80 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой в интервале от 12 до 60 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой в интервале от 15 до 40 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой около 20 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$

представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления и молекулярной массой около 40 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z представляет собой разветвленный полимер на основе ПЭГ с одной точкой разветвления, где точка разветвления представляет собой -CH<, и молекулярной массой около 40 кДа.

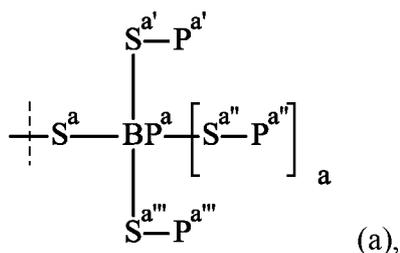
Согласно определенным вариантам осуществления -Z или Z' содержит фрагмент



Согласно определенным вариантам осуществления -Z или Z' содержит амидную связь.

Согласно определенным вариантам осуществления -Z содержит фрагмент формулы

(a)



где

пунктирная линия показывает присоединение к  $-L^2$ - или к оставшейся части -Z;

$B P^a$  представляет собой точку разветвления, выбранную из группы, состоящей из -N<, -CR< и >C<;

-R выбирают из группы, состоящей из -H и  $C_{1-6}$  алкила;

a равно 0, если  $B P^a$  представляет собой -N< или CR<, и n равно 1, если  $B P^a$  представляет собой >C<;

$-S^a$ -,  $-S^{a'}$ -,  $-S^{a''}$ - и  $S^{a'''}$ - независимо друг от друга представляют собой химическую связь или выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-50}$  алкила,  $C_{2-50}$  алкенила и  $C_{2-50}$  алкинила; где  $C_{1-50}$  алкил,  $C_{2-50}$  алкенил и  $C_{2-50}$  алкинил необязательно замещены одним или более заместителями  $-R^1$ , которые являются одинаковыми или различными, и где  $C_{1-50}$  алкил,  $C_{2-50}$  алкенил и  $C_{2-50}$  алкинил необязательно прерваны одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>2</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)-, -S(O)N(R<sup>2</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>2</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>2</sup>)-, -OC(OR<sup>2</sup>)(R<sup>2a</sup>)-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)N(R<sup>2a</sup>)- и -OC(O)N(R<sup>2</sup>)-;

каждый -Т- независимо выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, тетралинила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 8-11-членного гетеробифиделила, 8-30-членного карбополициклила и 8-30-членного гетерополициклила, где каждый -Т- необязательно независимо замещен одним или несколькими -R<sup>1</sup>, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из, -CN, оксо (=O), -COOR<sup>3</sup>, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)N(R<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>), -S(O)N(R<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>), -SR<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>), -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3</sup>)S(O)R<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3a</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>), -OC(O)N(R<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>) и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными,

каждый -R<sup>2</sup>, -R<sup>2a</sup>, -R<sup>3</sup>, -R<sup>3a</sup> и -R<sup>3b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из -H и C<sub>1-6</sub> алкила, где C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или различными, и

-P<sup>a</sup>, -P<sup>a''</sup> и -P<sup>a'''</sup> независимо представляют собой полимерный фрагмент.

Согласно определенным вариантам осуществления ВР<sup>a</sup> формулы (а) представляет собой -N<. Согласно определенным вариантам осуществления ВР<sup>a</sup> формулы (а) представляет собой >C<. Согласно определенным вариантам осуществления ВР<sup>a</sup> формулы (а) представляет собой -CR<. Согласно определенным вариантам осуществления -R представляет собой -H. Соответственно, а формулы (а) представляет собой 0.

Согласно определенным вариантам осуществления -S<sup>a</sup>- формулы (а) выбрана из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub> алкила, C<sub>2-10</sub> алкенила и C<sub>2-10</sub> алкинила, где C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил и C<sub>2-10</sub> алкинил необязательно прерываются одной или более химическими группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -S(O)N(R<sup>4</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4a</sup>)-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -OC(OR<sup>4</sup>)(R<sup>4a</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4a</sup>)-, и OC(O)N(R<sup>4</sup>)-; где -Т- представляет собой 3-10-ти членный гетероциклил; и R<sup>4</sup> и R<sup>4a</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления -S<sup>a</sup>- формулы (а) выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub> алкила, который прерывается одной или более химическими группами, выбранными из группы, состоящей из -Т-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)- и O-.

Согласно определенным вариантам осуществления -S<sup>a'</sup>- формулы (а) представляет собой химическую связь. Согласно определенным вариантам осуществления -S<sup>a'</sup>- формулы (а) выбран из группы, состоящей из C<sub>1-10</sub> алкила, C<sub>2-10</sub> алкенила и C<sub>2-10</sub> алкинила, где C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> алкенил и C<sub>2-10</sub> алкинил необязательно прерываются одной или

несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2N(R^4)-$ ,  $-S(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-OC(OR^4)(R^{4a})-$ ,  $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ , и  $-OC(O)N(R^4)-$ , где  $-R^4$  и  $-R^{4a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a'}$  - формулы (а) выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила, которые необязательно прерываются одной или несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-C(O)-$  и  $-C(O)N(R^4)-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a''}$  - формулы (а) представляет собой химическую связь. Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a''}$  - формулы (а) выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{2-10}$  алкенила и  $C_{2-10}$  алкинила, где  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил и  $C_{2-10}$  алкинил необязательно прерываются одной или несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2N(R^4)-$ ,  $-S(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-OC(OR^4)(R^{4a})-$ ,  $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ , и  $-OC(O)N(R^4)-$ , где  $-R^4$  и  $-R^{4a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a'''}$  - формулы (а) выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила, которые необязательно прерываются одной или несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-C(O)-$  и  $-C(O)N(R^4)-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a''''}$  - формулы (а) представляет собой химическую связь. Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a''''}$  - формулы (а) выбран из группы, состоящей из  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{2-10}$  алкенила и  $C_{2-10}$  алкинила, где  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{2-10}$  алкенил и  $C_{2-10}$  алкинил необязательно прерываются одной или несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2N(R^4)-$ ,  $-S(O)N(R^4)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-OC(OR^4)(R^{4a})-$ ,  $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ , и  $-OC(O)N(R^4)-$ , где  $-R^4$  и  $-R^{4a}$  независимо выбраны из группы, состоящей из  $-H$ , метила, этила, пропила и бутила. Согласно определенным вариантам осуществления  $-S^{a''''}$  - формулы (а) выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила, которые необязательно прерываются одной или несколькими химическими группами, выбранными из группы, состоящей из  $-O-$ ,  $-C(O)-$  и  $-C(O)N(R^4)-$ .

Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^a$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a''''}$  формулы (а) независимо содержат полимер, выбранный из группы, состоящей из 2-метакрилоил-оксиэтилфосфоилхолинов, поли(акриловых кислот), поли(акрилатов), поли(акриламидов),

поли(алкилокси) полимеров, поли(амидов), поли(амидоаминов), поли(аминокислот), поли(ангидридов), поли(аспартамидов), поли(масляных кислот), поли(гликолевых кислот), полибутилентерефталатов, поли(капролактонов), поли(карбонатов), поли(цианоакрилатов), поли(диметилакриламидов), поли(сложных эфиров), поли(этиленов), поли(этиленгликолей), поли(этиленоксидов), поли(этилфосфатов), поли(этилоксазолинов), поли(гликолевых кислот), поли(гидроксиэтилакрилатов), поли(гидроксиэтил-оксазолинов), поли(гидроксиметакрилатов), поли(гидроксипропилметакриламидов), поли(гидроксипропил метакрилатов), поли(гидроксипропилноксазолинов), поли(иминокарбонатов), поли(молочных кислот), поли(сополимеров молочных и гликолевых кислот), поли(метакриламидов), поли(метакрилатов), поли(метилоксазолинов), поли(органофосфазенов), поли(ортосложных эфиров), поли(оксазолинов), поли(пропиленгликолей), поли(силоксанов), поли(уретанов), поли(виниловых спиртов), поли(виниламинов), поли(винилметиловых простых эфиров), поли(винилпирролидонов), силиконов, целлюлоз, карбометил целлюлоз, гидроксипропил метилцеллюлоз, хитинов, хитозанов, декстранов, декстринов, желатинов, гиалуроновых кислот и производных, функционализированных гиалуроновых кислот, маннанов, пектинов, рамногалактуронанов, крахмалов, гидроксиалкил крахмалов, гидроксиэтил крахмалов и других полимеров на основе углеводов, ксиланов и их сополимеров.

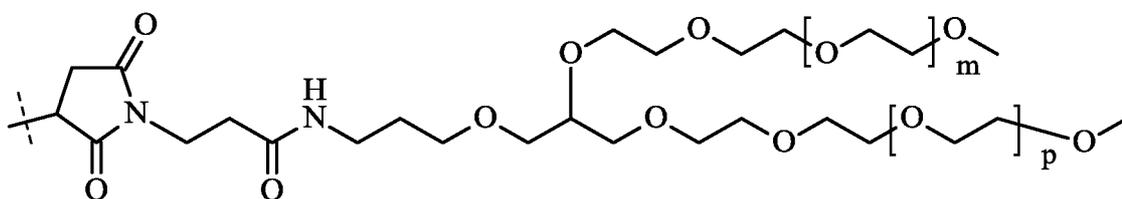
Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) независимо содержат фрагмент на основе ПЭГ. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) независимо содержат фрагмент на основе ПЭГ comprising по меньшей мере 20% ПЭГ, как например, по меньшей мере 30%, как например, по меньшей мере 40% ПЭГ, как например, по меньшей мере 50% ПЭГ, как например, по меньшей мере 60% ПЭГ, как например, по меньшей мере 70% ПЭГ, как например, по меньшей мере 80% ПЭГ или как например, по меньшей мере 90% ПЭГ.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) независимо имеют молекулярную массу в интервале и включая 5 кДа - 50 кДа, как например, в интервале и включая 5 кДа - 40 кДа, как например, в интервале и включая 7.5 кДа - 35 кДа, как например, в интервале и включая 7.5 - 30 кДа или как например, в интервале и включая 10 - 30 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) имеют молекулярную массу около 5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) имеют молекулярную массу около 7.5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (a) имеют молекулярную массу около 10 кДа. Согласно определенным вариантам

осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (а) имеют молекулярную массу около 12.5 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (а) имеют молекулярную массу около 15 кДа. Согласно определенным вариантам осуществления  $-P^{a'}$ ,  $-P^{a''}$  и  $-P^{a'''}$  формулы (а) имеют молекулярную массу около 20 кДа.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  содержит один фрагмент формулы (а). Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  содержит два фрагмента формулы (а). Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  содержит три фрагмента формулы (а). Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой фрагмент формулы (а).

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  содержит фрагмент формулы (b)



(b),

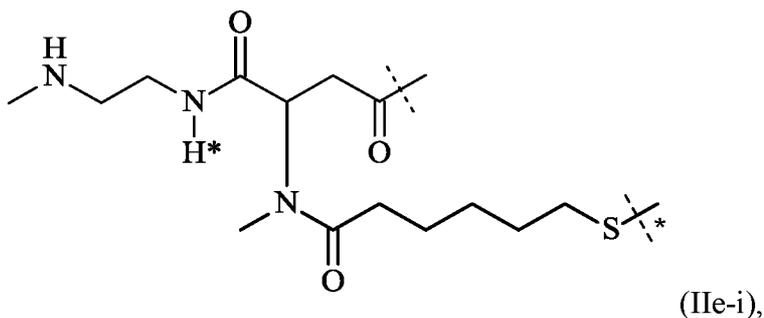
где

пунктирная линия показывает присоединение к  $-L^2$ - или к оставшейся части  $-Z$ ; и  $m$  и  $p$  независимо друг от друга представляют собой целое число в интервале и включительно от 150 до 1000; предпочтительно целое число в интервале и включительно от 150 до 500; более предпочтительно целое число в интервале и включительно от 200 до 500; и наиболее предпочтительно целое число в интервале и включительно от 400 до 500.

Согласно определенным вариантам осуществления  $m$  и  $p$  формулы (b) представляют собой одно и то же целое число. Согласно определенным вариантам осуществления  $m$  и  $p$  формулы (b) представляют собой около 450.

Согласно определенным вариантам осуществления  $-Z$  представляет собой фрагмент формулы (b).

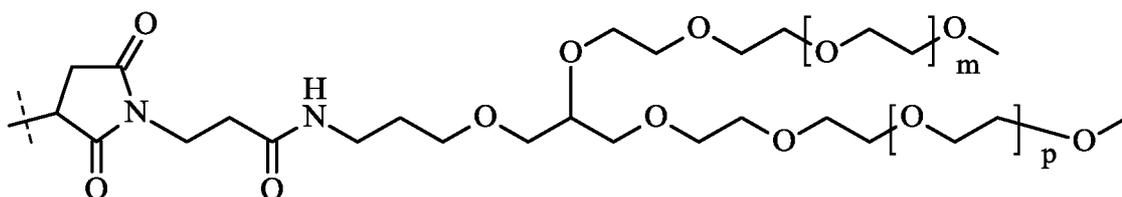
Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (III-i):



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота -D посредством амидной связи, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где

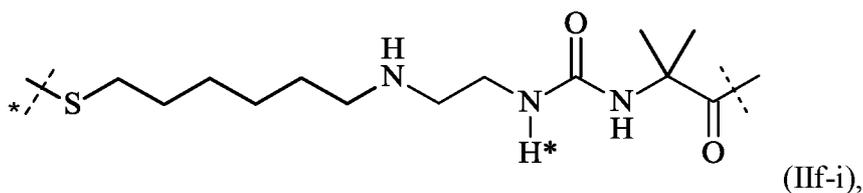
m и p независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500.

Согласно определенным вариантам осуществления -D присоединен к соединению (Pe-i) через N-концевую аминую функциональную группу фрагмента -D.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (Pe-i), где неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (Pe-i), где неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и где m и p представляют собой около 450.

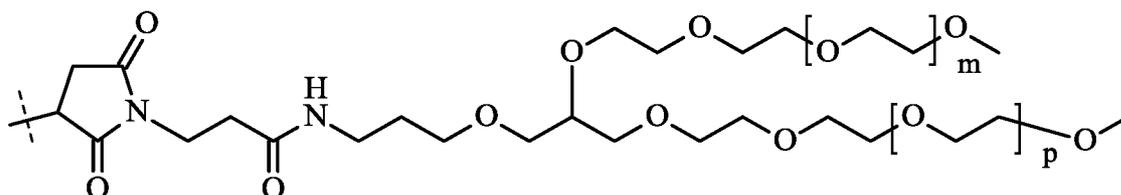
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой пролекарство РТН формулы (If-i):



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота –D посредством амидной связи, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где

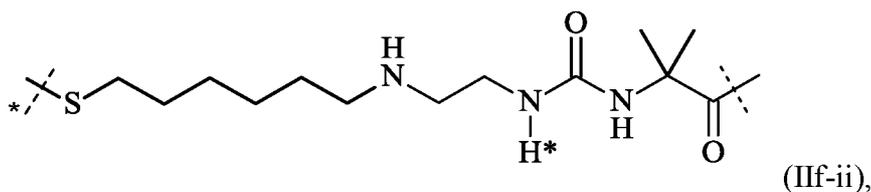
m и p независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500.

Предпочтительно, -D присоединен к соединению формулы (II-f-i) через N-концевую аминую функциональную группу фрагмента РТН.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (II-f-i), где неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (II-f-i), где неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и где оба m и p представляют собой около 450.

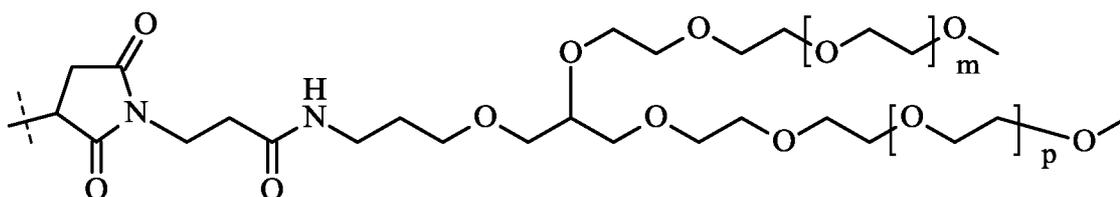
Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (II-f-ii)



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

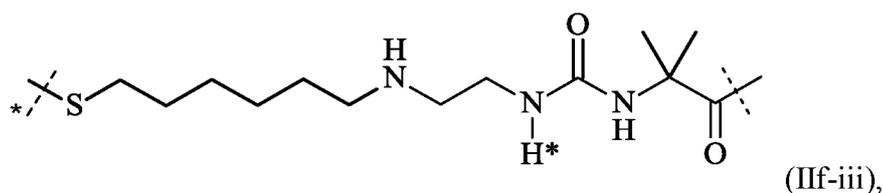
пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где  
 m и p независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500.

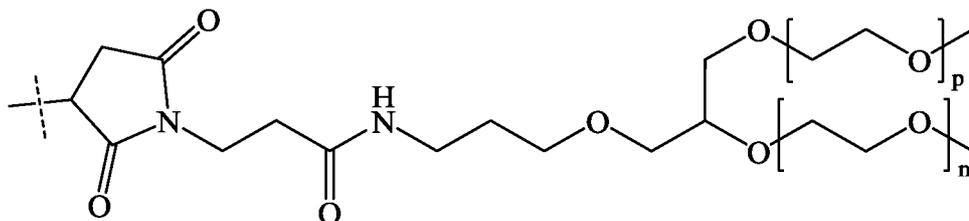
Согласно определенным вариантам осуществления m и p формулы (IIf-ii) представляет собой около 450.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия имеет формулу (IIf-iii)



где  
 неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где  
 m и p независимо представляют собой около 450 - 500.

Согласно определенным вариантам осуществления РТН длительного действия представляет собой полипептид согласно SEQ ID NO:122.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия представляет собой  $k(\gamma\text{E}-(\text{миниПЭГ})_2-\gamma\text{E}-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})(\text{N-Me})\text{GSVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHK}(\gamma\text{E}-(\text{миниПЭГ})_2-\gamma\text{E}-\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{CO}_2\text{H})-\text{OH}$  согласно SEQ ID NO:87 в WO2021/242756,

где  
 k представляет собой d-Lys,  
 $\gamma\text{E}$  представляет собой l-изомер гамма-глутаминовой кислоты,  
 миниПЭГ представляет собой  $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  
 $\text{COC}_{16}\text{H}_{32}\text{H}$  представляет собой C18 двух основную кислоту,  
 (N-Me)G представляет собой саркозин,

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHK представляет собой РТН (1-32), т.е. SEQ ID NO:53 в настоящем документе, + К33,

К представляет собой l-Lys, и

-ОН означает, что С-концевая аминокислота имеет концевую карбоновую кислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений РТН длительного действия, как раскрыто в настоящем документе, и по меньшей мере один эксципиент.

Согласно определенным вариантам осуществления такая фармацевтическая композиция имеет значение рН в интервале и включая рН 3 - рН 8. Согласно определенным вариантам осуществления такая фармацевтическая композиция имеет значение рН в интервале и включая рН 4 - рН 6. Согласно определенным вариантам осуществления такая фармацевтическая композиция имеет значение рН в интервале и включая рН 4 - рН 5.

Согласно определенным вариантам осуществления такая фармацевтическая композиция представляет собой жидкую форму или суспензию. Понятно, что фармацевтическая композиция представляет собой суспензионную форму, если соединение РТН длительного действия нерастворимо в воде.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой сухой состав.

Такая жидкая фармацевтическая композиция, фармацевтическая композиция в виде суспензии, сухая или восстановленная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один эксципиент. Эксципиенты, применяемые в парентеральных композициях, могут быть разделены на категории следующим образом, например, буферные средства, модификаторы изотоничности, консерванты, стабилизаторы, антиадсорбционные средства, средства защиты от окисления, загустители/вещества, увеличивающие вязкость, или другие вспомогательные средства. Однако, в некоторых случаях, один эксципиент может иметь двойные или тройные функции. Предпочтительно, по меньшей мере один эксципиент, содержащийся в фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению выбирают из группы, состоящей из следующего:

- (i) Буферные средства: физиологически допустимые буферы для поддержания значения рН в желаемом диапазоне, такие как фосфат натрия, бикарбонат, сукцинат, гистидин, цитрат и ацетат, сульфат, нитрат, хлорид, пируват;

- нейтролизаторы кислот, такие как  $Mg(OH)_2$  или  $ZnCO_3$  также могут применяться;
- (ii) Модификаторы изотоничности: чтобы минимизировать боль, которая может стать результатом повреждения клеток в ходе разности осмотического давления при инъекции веществ замедленного всасывания; глицерин и хлорид натрия являются примерами; эффективные концентрации могут быть определены осмометрией, применяя допускаемую осмотическую концентрацию раствора, равную 285-315 мОсмоль/кг для сыворотки;
  - (iii) Консерванты и/или противомикробные средства: мультидозные парентеральные композиции требуют добавления консервантов при достаточной концентрации, чтобы минимизировать риск заражения пациента при инъекции, и соответствующие регулирующие требования должны быть установлены; типичные консерванты включают м-крезол, фенол, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилртути нитрат, тимерозол, сорбиновую кислоту, сорбат калия, бензойную кислоту, хлоркрезол, и бензалкония хлорид;
  - (iv) Стабилизаторы: Стабилизация достигается за счет усиления стабилизирующих белок сил, дестабилизации денатурированного состояния или прямого связывания эксципиентов с белком; стабилизаторами могут быть аминокислоты, такие как аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, глицин, гистидин, лизин, пролин, сахара, такие как глюкоза, сахароза, трегалоза, полиолы, такие как глицерин, маннит, сорбит, соли, такие как фосфат калия, сульфат натрия, хелатирующие средства, такие как EDTA, гексафосфат, лиганды, такие как ионы двухвалентного металла (цинк, кальций и т.д.), другие соли или органические молекулы, такие как фенольные производные; кроме того, могут быть использованы олигомеры или полимеры, такие как циклодекстрины, декстран, дендримеры, ПЭГ или ПВП или протамина или HSA;
  - (v) Антиадсорбционные средства: В основном ионные или неионные поверхностно-активные вещества или другие белки или растворимые полимеры применяются для покрытия или конкурентным образом адсорбируются на внутренней поверхности контейнера композиции. Например, полуксамер (Pluronic F-68), ПЭГ додециловый простой эфир (Brij 35), полисорбат 20 и 80, декстран, полиэтиленгликоль, ПЭГ-полигистидин, BSA и HSA и желатины; выбранная концентрация и тип эксципиента зависит от эффекта, которого

следует избегать, но обычно монослой поверхностно-активного вещества образуется на границе раздела фаз чуть выше значения СМС;

- (vi) Средства защиты от окисления: антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, эктоин, метионин, глутатион, монотиоглицерин, морин, полиэтиленмин (PEI), пропилгаллат и витамин Е; хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, EDTA, гексафосфат и тиогликолевая кислота, также могут применяться;
- (vii) Загустители или вещества, увеличивающие вязкость: в случае суспензии замедляют осаждение частиц во флаконе и шприце и используются для облегчения смешивания и ресуспендирования частиц и для облегчения введения суспензии (т.е. с малой силой на шприцевом поршне); подходящими загустителями или усилителями вязкости являются, например, карбомерные загустители, такие как Carbopol 940, Carbopol Ultrez 10, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза, HPMC) или диэтиламиноэтилцеллюлоза (DEAE или DEAE-C), коллоидный силикат магния (Veegum) или силикат натрия, гидроксиапатитный гель, трикальцийфосфатный гель, ксантаны, каррагинаны, такие как камедь Satia UTC 30, алифатические поли(гидроксикислоты), как например, поли(D, L- или L-молочная кислота) (PLA) и поли(гликолевая кислота) (PGA) и их сополимеры (PLGA), терполимеры D, L-лактида, гликолида и капролактона, поллоксамеры, гидрофильные поли(оксиэтиленовые) блоки и гидрофобные поли(оксипропиленовые) блоки для создания триблока поли(оксиэтилен)-поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен) (например, Pluronic®), сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира, как например, сополимер терефталат полиэтиленгликоля/терефталат полибутилена, сахарозы ацетат изобутират (SAIB), декстран или его производные, комбинации декстранов и ПЭГ, полидиметилсилоксан, коллаген, хитозан, поливиниловый спирт (PVA) и производные, полиалкилимиды, поли(акриламид-со-диаллилдиметиламмоний (DADMA)), поливинилпирролидон (ПВП), глюкозаминогликаны (GAG), такие как дерматан сульфат, хондроитин сульфат, кератан сульфат, гепарин, гепаран сульфат, гиалуронан, АВА триблок- или АВ блок-сополимеры, состоящие из гидрофобных А-блоков, как например, полилактид (PLA) или поли(лактид-со-гликолид) (PLGA) и гидрофильные В-блоки, как например, полиэтиленгликоль (ПЭГ) или поливинилпирролидон; такие блок-сополимеры, как и вышеупомянутые поллоксамеры, могут проявлять обратимое термическое

гелеобразование (состояние жидкости при комнатной температуре для облегчения введения и состояние геля выше температуры перехода золь-гель при температуре тела после инъекции);

- (viii) Лиофилизирующий или диффундирующий агент: модифицирует проницаемость соединительной ткани посредством гидролиза компонентов внеклеточного матрикса во интерстициальном пространстве, таких как, но без ограничения к этому, гиалуроновая кислота, полисахарид, обнаруженные в межклеточном пространстве соединительной ткани; лиофилизирующий агент, такой как, но без ограничения к этому, гиалуронидаза, временно снижает вязкость внеклеточной матрицы и способствует диффузии инъекционных лекарственных средств; и
- (ix) Другие вспомогательные средства: такие как смачивающие средства, модификаторы вязкости, антибиотики, гиалуронидаза; кислоты и основания, такие как соляная кислота и гидроксид натрия являются вспомогательными средствами, необходимыми для установления значения pH в ходе получения.

Согласно определенным вариантам осуществления 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (Pf-ii) (соответствует 300 мкг РТН(1-34)), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

Согласно определенным вариантам осуществления 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (Pf-iii) (соответствует 300 мкг РТН(1-34)), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

Согласно определенным вариантам осуществления количество презентаций фармацевтической композиции варьируется от 2 до 8, причем каждая презентация содержит различную дозу соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления количество презентаций фармацевтической композиции варьируется от 2 до 6, причем каждая презентация содержит различную дозу соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления количество презентаций фармацевтической композиции варьируется от 2 до 4, причем каждая презентация содержит различную дозу соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представлена в трех формах, каждая из которых содержит различную дозу

соединения РТН длительного действия. Согласно определенным вариантам осуществления каждая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представлена в трех формах, где первая форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН(1-34)/0,56 мл, вторая форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН(1-34)/ 0,98 мл, а третья форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 420 мкг РТН(1-34)/1,4 мл. Согласно определенным вариантам осуществления первая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН(1-34)/0,56 мл, вторая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН(1-34)/0,98 мл, а третья презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 420 мкг РТН(1-34)/1,4 мл, где РТН(1-34) представлен в форме соединения РТН длительного действия формулы (Pif-ii).

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция представлена в трех формах, где первая форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН(1-34)/0,56 мл, вторая форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН(1-34)/ 0,98 мл, а третья форма представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 420 мкг РТН(1-34)/1,4 мл. Согласно определенным вариантам осуществления первая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН(1-34)/0,56 мл, вторая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН(1-34)/0,98 мл, а третья презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, включающую 420 мкг РТН(1-34)/1,4 мл, где РТН(1-34) представлен в форме соединения РТН длительного действия формулы (Pif-iii).

Согласно определенным вариантам осуществления первая презентация используется для введения доз 6, 9 или 12 мкг РТН (1-34)/день, вторая презентация используется для введения доз 15, 18 или 21 мкг РТН (1-34)/день, и третья презентация используется для введения доз 24, 27 или 30 мкг РТН (1-34)/день. Дозы выше 30 и до 60 мкг РТН (1-34)/день включительно можно вводить в виде двух последовательных введений. Например, дозу 33 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 15 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 36 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день,

дозу 39 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 42 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 45 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 48 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 51 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 54 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 57 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день, и дозу 60 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 30 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день.

Фармацевтическую композицию можно вводить пациенту различными способами, например, посредством местного, энтерального или парентерального введения или способами наружного применения, инъекции или инфузии, включая внутрисуставные, околосуставные, внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрикостные, внутрибрюшинные, интратекальная, интракапсулярная, интраорбитальная, интравитреальная, интратимпанальная, внутрипузырная, внутрисердечная, транстрахеальная, субкутикулярная, субкапсулярная, субарахноидальная, интраспинальная, внутрижелудочковая, интрастернальная инъекция и инфузия, прямая доставка в мозг через имплантированное устройство, обеспечивающее доставку изобретения или тому подобного в ткань головного мозга или мозговые жидкости (например, резервуар Оммайя), прямая интрацеребровентрикулярная инъекция или инфузия, инъекция или инфузия в мозг или связанные с мозгом области, инъекция в субхориоидальное пространство, ретроорбитальная инъекция и глазная инстилляция. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят посредством подкожной инъекции.

Инъекцию, такую как подкожная инъекция, согласно определенным вариантам осуществления осуществляют с помощью шприца и иглы или ручки-инжектора. Согласно определенным вариантам осуществления инъекцию, такую как подкожная инъекция, осуществляют с помощью ручки-инжектора.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз в день. Согласно определенным вариантам осуществления соединение РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или

фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые два дня. Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые три дня. Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые четыре дня. Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые пять дней. Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту каждые шесть дней. Согласно определенным вариантам осуществления соединения РТН длительного действия, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз в неделю.

Согласно седьмому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IIf-ii), где 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (IIf-ii) (соответствует 300 мкг РТН(1-34)), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение рН 3.7 - 4.3.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно седьмому аспекту предназначена для лечения гипопаратиреоза. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию согласно седьмому аспекту вводят посредством подкожной инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию согласно седьмому аспекту вводят ежедневно посредством подкожной инъекции.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно седьмому аспекту представлена в трех презентациях, каждая из которых может, например, представлять собой предварительно заполненную ручку-ручку. Согласно определенным вариантам осуществления первая из трех презентаций представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН (1-34)/0,56 мл, вторая презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН (1-34)/0,98 мл, а третья презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 420 мкг РТН (1-34)/1,4 мл, где РТН (1-34) представлен в форме соединения РТН длительного действия формулы (IIf-ii). Согласно определенным вариантам осуществления первая презентация используется для введения доз 6, 9 или 12

мкг РТН (1-34)/день, вторая презентация используется для введения доз 15, 18 или 21 мкг РТН (1-34)/день, и третья презентация используется для введения доз 24, 27 или 30 мкг РТН (1-34)/день. Дозы выше 30 и до 60 мкг РТН (1-34)/день включительно можно вводить в виде двух последовательных введений. Например, дозу 33 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 15 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 36 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 39 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 42 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 45 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 48 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 51 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 54 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 57 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день, и дозу 60 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 30 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день.

Согласно восьмому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IIf-iii), где 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (IIf-iii) (в соответствии с 300 мкг РТН(1-34)), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно седьмому аспекту предназначена для лечения гипопаратиреоза. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию согласно седьмому аспекту вводят посредством подкожной инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию согласно седьмому аспекту вводят ежедневно посредством подкожной инъекции.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция согласно седьмому аспекту представлена в трех презентациях, каждая из которых может, например, представлять собой предварительно заполненную ручку-ручку. Согласно определенным вариантам осуществления первая из трех презентаций представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 168 мкг РТН (1-34)/0,56 мл, вторая

презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 294 мкг РТН (1-34)/0,98 мл, а третья презентация представляет собой предварительно заполненную ручку, содержащую 420 мкг РТН (1-34)/1,4 мл, где РТН (1-34) представлен в форме соединения РТН длительного действия формулы (Pif-ii). Согласно определенным вариантам осуществления первая презентация используется для введения доз 6, 9 или 12 мкг РТН (1-34)/день, вторая презентация используется для введения доз 15, 18 или 21 мкг РТН (1-34)/день, и третья презентация используется для введения доз 24, 27 или 30 мкг РТН (1-34)/день. Дозы выше 30 и до 60 мкг РТН (1-34)/день включительно можно вводить в виде двух последовательных введений. Например, дозу 33 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 15 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 36 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 39 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 42 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 45 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 48 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 51 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 54 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 57 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день, и дозу 60 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 30 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день.

Согласно девятому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (Pif-ii) или фармацевтической композиции согласно седьмому аспекту для применения для лечения гипопаратиреоидизма у пациента, где лечения начинают при

а) подтверждении того, что уровень 25(ОН) витамина D в сыворотке пациента находится в пределах нормального диапазона в течение двух недель до введения пациенту первой дозы соединения формулы (Pif-ii) и уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 7,8$  мг/дл в начале лечения,

б) если пациент принимает активный витамин D на момент начала лечения соединением формулы (Pif-ii):

б-1) поддерживают ту же дозу добавок кальция и прекращают прием активного витамина D в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pif-ii), если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 8,3$  мг/дл, или

b-ii) снижают дозу активного витамина D на  $\geq 50\%$  в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-ii), и сохраняют ту же дозу добавок кальция, если уровень кальция в сыворотке составляет  $< 8.3$  мг/дл, или

если пациент не принимает активный витамин D на момент начала лечения соединением формулы (Pf-ii):

b-iii) снижают дозу добавок кальция по меньшей мере на 1500 мг в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-ii), и

c) необязательно продолжают прием пищевых добавок кальция в дозах  $\leq 600$  мг/день, если добавки кальция показаны для удовлетворения диетических потребностей.

Согласно определенным вариантам осуществления уровень 25(OH) витамина D в сыворотке находится в пределах нормы, если его концентрация составляет от 20 до 80 нг/мл.

Если пациент не принимает активный витамин D и принимает дозы добавок кальция  $\leq 1500$  мг кальция в день, прием добавок кальция полностью прекращают на стадии b-iii).

Согласно определенным вариантам осуществления лечение согласно восьмому аспекту включает в дополнение к началу лечения, как описано выше, стадии

d) введение начальной дозы 18 мкг PTH(1-34)/день в форме соединения формулы (Pf-ii) с последующим ежедневным введением той же дозы,

e) измерение уровня кальция в сыворотке в течение 7-14 дней после первого введения соединения формулы (Pf-ii), и

f) корректировка дозы соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и/или добавки кальция.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (Pf-ii) вводят на стадии d) в виде фармацевтической композиции, каждый мл которой содержит 3456 мкг соединения формулы (Pf-ii), что соответствует 300 мкг PTH(1-34), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия, и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

Корректировку дозы соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и/или добавки кальция на этапе f) осуществляют на основе уровней кальция в сыворотке, полученных на стадии e).

Согласно определенным вариантам осуществления корректировку дозы соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и/или добавки кальция на стадии f) осуществляют следующим образом:

f-i) если уровень кальция в сыворотке составляет  $<8.3$  мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), те же дозы добавки кальция и активного витамина D продолжают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), добавки кальция и/или активный витамин D увеличивают по сравнению с предыдущими дозами на основании клинического заключения врача и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают,

f-ii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 8.3 - 10.6 мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет  $\geq 1500$  мг/день, добавку кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет менее 1500 мг/день, добавки кальция прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не принимает активный витамин D и больше не принимает добавки кальция, ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), ту же дозу соединения формулы (Pf-ii), добавки кальция и активного витамина D продолжают,

f-iii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 10.7 - 11.9 мг/дл:

- если пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают и те же дозы соединения формулы (Pf-ii) и добавки кальция продолжают,
- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция в дозе  $\geq 1500$  мг/день, добавки кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают,
- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавки кальция составляют менее 1500 мг в день, добавки кальция прекращают, и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают, или
- если пациент не принимает активный витамин D и не принимает добавки кальция, дозу соединения формулы (Pf-ii) снижают на 3 мкг, или f-iv) если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 12$  мг/дл:
- прекращают прием соединения формулы (Pf-ii) на 2–3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке, и
- если последующий уровень кальция в сыворотке  $< 12$  мг/дл, возобновляют титрование соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и добавок кальция, как описано на стадиях fi) - f-iii), используя самое последнее полученное значение кальция в сыворотке, и
- если уровень кальция в сыворотке остается  $\geq 12$  мг/дл, приостанавливают прием соединения формулы (Pf-ii) еще на 2–3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке и действуют, как описано на предыдущей стадии.

Согласно определенным вариантам осуществления диапазон доз соединения формулы (Pf-ii), вводимого пациенту, составляет от 6 до 60 мкг РТН (1-34)/день, причем эти дозы могут предоставляться в предварительно заполненных ручках по 168 мкг РТН (1-34)/0,56 мл (доставка доз 6, 9 или 12 мкг РТН (1-34)); 294 мкг РТН (1-34)/0,98 мл (доставка доз 15, 18 или 21 мкг РТН (1-34)); и 420 мкг РТН (1-34)/1,4 мл (доставка доз 24, 27 или 30 мкг РТН (1-34)).

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (Pf-ii) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Pf-ii), перед введением проверяют визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (Pf-ii) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Pf-ii), вводят ежедневно подкожно в живот или переднюю часть бедра, а место инъекции ежедневно меняют. Для доз  $> 30$  мкг РТН (1-34)/день необходимы две последовательные инъекции, используя разные места для каждой инъекции. Например, дозу 33 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 15 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-

34)/день, дозу 36 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 39 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 42 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 45 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 48 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 51 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 54 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 57 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день, и дозу 60 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 30 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день. Понятно, что в этих примерах РТН (1-34) вводят в форме соединения формулы (Pif-ii).

Согласно определенным вариантам осуществления корректировку дозы соединения формулы (Pif-ii), активного витамина D и добавок кальция производят в один и тот же день. После изменения дозы соединения формулы (Pif-ii), активного витамина D или добавок кальция уровень сывороточного кальция Согласно определенным вариантам осуществления измеряют в течение 7-14 дней, и пациента можно наблюдать на предмет клинических симптомов гипокальциемии или гиперкальциемии и доз соединение формулы (Pif-ii), активный витамин D и/или добавки кальция можно корректировать, как описано выше.

Доза соединения формулы (Pif-ii) может быть увеличена, как описано выше, с шагом 3 мкг, если прошло по меньшей мере 7 дней с момента предыдущего изменения дозы соединения формулы (Pif-ii). Согласно определенным вариантам осуществления дозу соединения формулы (Pif-ii), вводимую пациенту, корректируют не чаще, чем каждые 7 дней. Дозу соединения формулы (Pif-ii) можно снижать не чаще, чем каждые 3 дня с шагом 3 мкг в ответ на гиперкальциемию, как описано выше.

Поддерживающая доза должна представлять собой дозу соединения формулы (Pif-ii), которая обеспечивает уровень кальция в сыворотке крови в пределах нормального диапазона без необходимости приема активного витамина D или терапевтических доз кальция. При желании можно продолжать прием добавок кальция, достаточных для удовлетворения диетических потребностей. Уровень кальция в сыворотке можно измерять в соответствии со стандартом лечения после достижения поддерживающей дозы.

Соответственно, лечение согласно восьмому аспекту включает в дополнение к стадиям а) - f), как описано выше, стадии

g) введение суточной поддерживающей дозы,

h) измерение уровня кальция в сыворотке крови в соответствии со стандартом лечения.

Необязательно, за стадии h) следует повторение стадий f) - h), если уровни кальция в сыворотке не находятся в пределах нормального диапазона, например, в диапазоне от 8,3 до 10,6 мг/дл.

Согласно определенным вариантам осуществления ежедневную поддерживающую дозу вводят в течение по меньшей мере одной недели, например, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель, в течение шести недель, в течение семи недель, в течение восьми недель, в течение десяти недель или в течение двенадцать недель. Понятно, что изменения таких факторов, как, например, продолжительность физической активности или диеты, могут привести к изменению необходимой ежедневной поддерживающей дозы.

Если доза пропущена менее чем на 12 часов, ее можно принять как можно скорее. Если прием дозы пропущен более чем на 12 часов, ее можно пропустить и затем принять следующую дозу по графику. Если пропущено введение 3 или более последовательных доз, рекомендуется следить за признаками и симптомами гипокальциемии и рассмотреть возможность измерения уровня кальция в сыворотке. При наличии показаний лечение добавками кальция и активным витамином D можно возобновить. Согласно определенным вариантам осуществления введение соединения формулы (Pf-ii) возобновляют в предписанной дозе как можно скорее после перерыва, причем назначенная доза может быть поддерживающей дозой или нет. При возобновлении лечения после перерыва следует измерить уровень кальция в сыворотке и скорректировать дозы соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и добавок кальция, как описано выше.

Согласно десятому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (Pf-iii) или фармацевтической композиции согласно седьмому аспекту для применения для лечения гипопаратиреозидизма у пациента, где лечения начинают при

а) подтверждении того, что уровень 25(OH) витамина D в сыворотке пациента находится в пределах нормального диапазона в течение двух недель до введения пациенту первой дозы соединения формулы (Pf-iii) вводят пациенту и уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 7.8$  мг/дл в начале лечения,

b) если пациент принимает активный витамин D в начале лечения соединением формулы (Pf-iii):

b-i) поддерживают ту же дозу добавок кальция и прекращают прием активного витамина D в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 8.3$  мг/дл, или

b-ii) снижают дозу активного витамина D на  $\geq 50\%$  в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), и поддерживают ту же дозу добавок кальция, если уровень кальция в сыворотке составляет  $< 8.3$  мг/дл, или

если пациент не принимает активный витамин D в начале лечения соединением формулы (Pf-iii):

b-iii) снижают дозу добавок кальция по меньшей мере на 1500 мг в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), и

c) необязательно продолжают прием пищевых добавок кальция в дозах  $\leq 600$  мг/день, если добавки кальция показаны для удовлетворения диетических потребностей.

Согласно определенным вариантам осуществления уровень 25(OH) витамина D в сыворотке находится в пределах нормы, если его концентрация составляет от 20 до 80 нг/мл.

Если пациент не принимает активный витамин D и принимает дозы добавок кальция  $\leq 1500$  мг кальция в день, прием добавок кальция полностью прекращается на этапе b-iii).

Согласно определенным вариантам осуществления лечение согласно восьмому аспекту включает в дополнение к началу лечения, как описано выше, стадии

d) введение начальной дозы 18 мкг РТН(1-34)/день в форме соединения формулы (Pf-iii) с последующим ежедневным введением той же дозы,

e) измерение уровня кальция в сыворотке в течение 7-14 дней после первого введения соединения формулы (Pf-iii), и

f) корректировка дозы соединения формулы (Pf-iii), активного витамина D и/или добавки кальция.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (Pf-iii) вводят на стадии d) в виде фармацевтической композиции, каждый мл которой содержит 3456 мкг соединения формулы (Pf-iii), что соответствует 300 мкг РТН(1-34), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия, и воду для инъекции. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

Корректировку дозы соединения формулы (Pf-iii), активного витамина D и/или добавки кальция на стадии f) осуществляют на основе уровней кальция в сыворотке, полученных на стадии e).

Согласно определенным вариантам осуществления корректировку дозы соединения формулы (Pf-iii), активного витамина D и/или добавки кальция на этапе f) осуществляют следующим образом:

f-i) если уровень кальция в сыворотке составляет  $<8.3$  мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), те же дозы добавки кальция и активного витамина D продолжают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), добавки кальция и/или активный витамин D увеличивают по сравнению с предыдущими дозами на основании клинического заключения врача и ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают,

f-ii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне 8.3 - 10.6 мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет  $\geq 1500$  мг/день, добавку кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет менее 1500 мг/день, добавки кальция прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D и больше не принимает добавки кальция, ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), ту же дозу соединения формулы (Pf-iii), добавки кальция и активного витамина D продолжают,

f-iii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 10.7 до 11.9 мг/дл:

- если пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают и те же дозы соединения формулы (Pf-iii) и добавки кальция продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция в дозе  $\geq 1500$  мг/день, добавки кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавки кальция составляют менее 1500 мг в день, добавки кальция прекращают, и ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают, или

- если пациент не принимает активный витамин D и не принимает добавки кальция, дозу соединения формулы (Pf-iii) снижают на 3 мкг, или

f-iv) если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 12$  мг/дл:

- прекращают прием соединения формулы (Pf-iii) на 2-3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке, и

- если последующий уровень кальция в сыворотке  $< 12$  мг/дл, возобновляют титрование соединения формулы (Pf-iii), активного витамина D и добавок кальция, как описано на стадиях fi) - f-iii), используя самое последнее полученное значение кальция в сыворотке, и

- если уровень кальция в сыворотке остается  $\geq 12$  мг/дл, приостанавливают прием соединения формулы (Pf-iii) еще на 2-3 дня, повторно проверяют уровень кальция и продолжают, как описано на предыдущей стадии.

Согласно определенным вариантам осуществления диапазон доз соединения формулы (Pf-iii), вводимого пациенту, составляет от 6 до 60 мкг РТН(1-34)/день, причем эти дозы могут предоставляться в предварительно заполненных ручках по 168 мкг РТН(1-34)/0,56 мл (доставка доз 6, 9 или 12 мкг РТН(1-34)); 294 мкг РТН(1-34)/0,98 мл (доставка доз 15, 18 или 21 мкг РТН(1-34)); и 420 мкг РТН(1-34)/1,4 мл (доставка доз 24, 27 или 30 мкг РТН(1-34)).

Согласно определенным вариантам осуществления соединение формулы (Pf-iii) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Pf-iii), перед введением проверяют визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения формулы (II-f-iii) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (II-f-iii), вводят ежедневно подкожно в живот или переднюю часть бедра, а место инъекции меняют ежедневно. Для доз >30 мкг РТН(1-34)/день необходимы две последовательные инъекции, используя разные места для каждой инъекции. Например, дозу 33 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 15 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 36 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 18 мкг РТН(1-34)/день, дозу 39 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 18 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 42 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 21 мкг РТН(1-34)/день, дозу 45 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 21 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 48 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 24 мкг РТН(1-34)/день, дозу 51 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 24 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 54 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 27 мкг РТН(1-34)/день, дозу 57 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 27 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день, и дозу 60 мкг РТН(1-34)/день можно вводить в виде комбинации дозы 30 мкг РТН(1-34)/день + дозы 30 мкг РТН(1-34)/день. Понятно, что в этих примерах РТН(1-34) вводят в форме соединения формулы (II-f-iii).

Согласно определенным вариантам осуществления корректировку дозы соединения формулы (II-f-iii), добавок активного витамина D и кальция производят в один и тот же день. После изменения дозы соединения формулы (II-f-iii), активного витамина D или добавок кальция уровень сывороточного кальция согласно определенным вариантам осуществления измеряют в течение 7-14 дней, и пациента можно наблюдать на предмет клинических симптомов гипокальциемии или гиперкальциемии и дозу соединения формулы (II-f-iii), активный витамин D и/или добавки кальция можно корректировать, как описано выше.

Доза соединения формулы (II-f-iii) может быть увеличена, как описано выше, с шагом 3 мкг, если прошло по меньшей мере 7 дней с момента предыдущего изменения дозы соединения формулы (II-f-iii). Согласно определенным вариантам осуществления дозу соединения формулы (II-f-iii), вводимую пациенту, корректируют не чаще, чем каждые 7 дней. Дозу соединения формулы (II-f-iii) можно снижать не чаще, чем каждые 3 дня с шагом 3 мкг в ответ на гиперкальциемию, как описано выше.

Поддерживающая доза должна представлять собой дозу соединения формулы (If-iii), которая обеспечивает уровень кальция в сыворотке крови в пределах нормального диапазона без необходимости приема активного витамина D или терапевтических доз кальция. При желании можно продолжать прием добавок кальция, достаточных для удовлетворения диетических потребностей. Уровень кальция в сыворотке можно измерять в соответствии со стандартом лечения после достижения поддерживающей дозы.

Соответственно, лечение согласно восьмому аспекту включает в дополнение к стадиям а) - f), как описано выше, стадии

g) введение суточной поддерживающей дозы,

h) измерение уровня кальция в сыворотке крови в соответствии со стандартом лечения.

Необязательно, за стадией h) следует повторение стадий f) - h), если уровни кальция в сыворотке не находятся в пределах нормального диапазона, например, в диапазоне от 8,3 до 10,6 мг/дл.

Согласно определенным вариантам осуществления ежедневную поддерживающую дозу вводят в течение по меньшей мере одной недели, например, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель, в течение шести недель, в течение семи недель, в течение восьми недель, в течение десяти недель или в течение двенадцати недель. Понятно, что изменения таких факторов, как, например, продолжительность физической активности или диеты, могут привести к изменению необходимой ежедневной поддерживающей дозы.

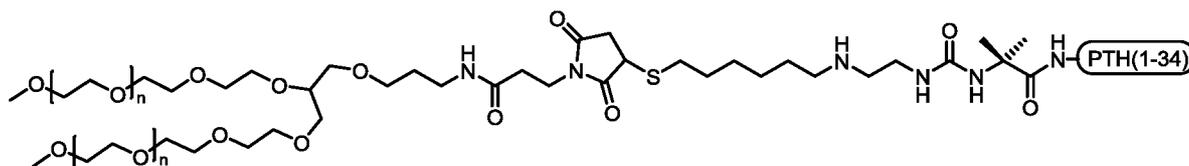
Если доза пропущена менее чем на 12 часов, ее можно принять как можно скорее. Если прием дозы пропущен более чем на 12 часов, ее можно пропустить и затем принять следующую дозу по графику. Если пропущено введение 3 или более последовательных доз, рекомендуется следить за признаками и симптомами гипокальциемии и рассмотреть возможность измерения уровня кальция в сыворотке. При наличии показаний лечение добавками кальция и активным витамином D можно возобновить. Согласно определенным вариантам осуществления введение соединения формулы (If-iii) возобновляют в предписанной дозе как можно скорее после перерыва, причем назначенная доза может быть поддерживающей дозой или нет. При возобновлении лечения после перерыва следует измерить уровень кальция в сыворотке и скорректировать дозы соединения формулы (If-iii), активного витамина D и добавок кальция, как описано выше.

Согласно определенным вариантам осуществления пациентом согласно девятому и десятому аспекту является молокопитающее. Согласно определенным вариантам

осуществления пациентом согласно девятому и десятому аспекту является примат, не являющийся человеком. Согласно определенным вариантам осуществления пациентом согласно девятому и десятому аспекту является пациент-человек. Согласно определенным вариантам осуществления пациентом согласно девятому и десятому аспекту является взрослый пациент-человек. Согласно определенным вариантам осуществления пациентом согласно девятому и десятому аспекту является педиатрический пациент-человек.

## Материал

Соединение 1 имеет следующую структуру:



где фрагмент РТН(1-34) имеет последовательность SEQ ID NO:51 и присоединен к остатку соединения РТН через азот N-концевого амина путем образования амидной связи, и где каждый n составляет прибл. 450. Понятно, что азот сразу после «РТН(1-34)» соответствует азоту N-концевого амина.

Соединение 1 можно получить способом, описанным в WO 2018/060312 A1 для соединения 18. Соединение 1 также известно как “TransCon РТН”.

## Пример 1

### Дизайн исследования

Соединение 1 изучали в фазе 2, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 4-недельном клиническом исследовании в параллельных группах с открытым продленным периодом (OLE). Протокол был рассмотрен соответствующими институциональными наблюдательными советами и независимыми комитетами по этике, при этом участники предоставили подписанное информированное согласие до начала (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04009291; номер EudraCT: 2018-004815-33).

### Популяция

В исследование были включены мужчины и небеременные женщины в возрасте 18 лет и старше с индексом массы тела от 17 до 40 и послеоперационным, аутоиммунным, генетическим или идиопатическим гипопаратиреоидизмом. Диагноз гипопаратиреоидизма был основан на гипокальциемии на фоне неадекватно низкого уровня РТН в сыворотке в течение как минимум 26 недель. Участники принимали стабильные дозы активного

витамина D (определяемого как кальцитриол  $\geq 0,5$  мкг/день, альфакальцидол  $\geq 1,0$  мкг/день) и кальция (определяемого как элементарный кальций  $\geq 800$  мг/день) в течение как минимум 12 недель перед скринингом и должны были пройти иметь предполагаемую скорость клубочкового филтратата не менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Были исключены лица с мутациями в гене кальций-чувствительного рецептора, а также люди с псевдогипопаратиреозом, заболеваниями, отличными от гипопаратиреоза, влияющими на гомеостаз кальция или РТН (включая гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, гипомагниемию, сахарный диабет 1-го или плохо контролируемого типа 2, синдром Кушинга, или множественная эндокринная неоплазия) или другие значимые сопутствующие заболевания. Также были исключены лица, принимающие определенные лекарства (петлевые или тиазидные диуретики, фосфатсвязывающие средства, бисфосфонаты, РТН-подобные препараты или другие препараты, которые, как известно, влияют на метаболизм кальция и костей, за исключением добавок кальция и активных аналогов витамина D). В таблице 1 показаны исходные демографические данные исследования.

Таблица 1. Базовые демографические данные

	Все субъекты
	(N = 59)
Возраст (лет), среднее значение (SD)	50 (12)
Возрастная группа (лет), %	
< 30	5
$\geq 30$ -< 65	86
$\geq 65$	9
Пол, %	
Женский	81
Раса, %	
Белый	92
Географический регион, %	
Северная Америка	64
Европа	36
Причина НР, %	
Получено в результате операции на шее.	80

Аутоиммунное заболевание	2
Идиопатическое заболевание	19
Продолжительность НР (лет), среднее значение (диапазон)	12 (1-39)
Кальций	
Среднее значение TDD (мг)	2079
Кальций $\leq$ 1000 мг TDD, %	19
Кальций $\leq$ 2000 мг TDD, %	63
Кальцитриол (активный витамин D), %	76
Среднее значение TDD (мкг)	0.79
Альфакальцидол (активный витамин D), %	22
Среднее значение TDD (мкг)	2.38

#### Протокол исследования

В течение периода скрининга и перед рандомизацией прием активных добавок витамина D и кальция был оптимизирован для достижения уровня 25-гидроксивитамина D от 30 до 70 нг/мл, нормального уровня магния в сыворотке и скорректированного по альбумину (или ионизированного) кальция в сыворотке (sCa). уровень в нижней половине нормы. Для целей данного исследования нормальный диапазон sCa с поправкой на альбумин составлял 8,3–10,6 мг/дл (2,07–2,64 ммоль/л), а нормальный диапазон для ионизированного sCa составлял 1,16–1,32 ммоль/л. Затем участников случайным образом распределяли для ежедневного приема Соединения 1 в дозе 15, 18 или 21 мкг РТН(1-34)/день или плацебо (субрандомизированных на 3 группы 1:1:1, чтобы имитировать 3 когорты Соединения 1). Препарат вводили подкожно (п/к) через предварительно заполненные ручки с иглой 31 калибра. Участники получали одну и ту же дозу в течение 4-недельного слепого периода. Когда sCa находился в пределах нормы при заранее определенных визитах, уровень активного витамина D снижался с шагом от 33% до 50% (т.е. путем пропуска второй из 2 ежедневных доз или пропуска третьей из 3 ежедневных доз) до прекращения приема. Впоследствии прием кальция был снижен и в конечном итоге прекращен в соответствии с заранее определенным протоколом. В случае результатов лабораторных исследований или клинических симптомов, указывающих на гипокальциемию, разрешались экстренные дозы активного витамина D и/или кальция. В течение открытого периода продления участников распределяли по группам лечения на основании продолжающейся потребности в активном витамине D. Лицам, больше не нуждающимся в активном витамине D, продолжали принимать ту же дозу Соединения 1,

что и ранее. Те, кто все еще получал активный витамин D, начинали с дозы Соединения 1 15 мкг/день с титрованием активного витамина D и кальция в соответствии с первоначальным протоколом 4-недельного периода. При последующих посещениях дозу Соединения 1 либо увеличивали на 3 мкг/день (при стойкой гипокальциемии или если sCa был ниже нижнего предела нормы), поддерживали в той же дозе, либо снижали на 3 мкг/день (при стойкой гиперкальциемии и больше не принимаю активный витамин D или кальций). Дозы на период продления для Соединения 1 варьировались от 6 до 60 мкг/день, при этом на протяжении всего периода лечения разрешались спасательные дозы активного витамина D и/или кальция.

#### Костные маркеры

Костные маркеры P1NP и CTx измеряли, как описано в *J Bone Miner Res.* 2019 August, 34(8): 1436–1445. doi:10.1002/jbmr.3715.

Изменения маркеров ремоделирования костей показаны в Таблице 2. На 26 неделе средние значения как анаболического маркера P1NP, так и резорбтивного маркера CTx увеличились в пределах нормального диапазона или чуть выше нормального диапазона, соответственно, что отражает воздействие физиологического эффекта РТН на ремоделирование кости. На 58-й неделе уровни анаболических и катаболических костных маркеров имели тенденцию к среднему нормальному уровню, и эта тенденция сохранялась до 110-й недели.

Таблица 2. Изменения маркеров ремоделирования костей. «Все соединения 1» обозначают данные открытого расширенного исследования, в котором все участники получили Соединение 1.

Время (недели)	P1NP		CTx			
	Соединение 1	плацебо	Все соединения 1	Соединение 1	плацебо	Все соединения 1
	нг/мл (+/-SD)			нг/л (+/-SD)		
0	33.75 (2.27)	40.29 (8.31)		195.35 (17.57)	224.00 (27.36)	
2	24.89 (1.71)	39.92		425.12	244.67	

		(7.00)		(47.60)	(29.66)	
4	34.96 (2.72)	40.69 (6.74)	36.42 (2.65)	527.05 (46.37)	224.67 (29.66)	450.17 (39.27)
8			60.39 (5.04)			774.73 (75.07)
12			76.76 (6.15)			804.51 (74.62)
26			88.35 (5.82)			762.98 (55.59)
42			80.73 (10.45)			610.00 (104.07)
58			70.64 (3.80)			524.91 (42.55)
110			58.33 (3.78)			449.46 (33.44)

### Измерения BMD с помощью DXA

Для оценки плотности и качества костей было проведено DXA-сканирование позвоночника, бедра и предплечья, а также оценка трабекулярной кости (TBS). Оценка TBS не проводилась для субъектов в возрасте от 18 до 20 лет. Изображения DXA считывались централизованно внешним поставщиком. По возможности на протяжении всего исследования использовался один и тот же аппарат DXA. Результаты показаны в Таблице 3.

Таблица 3. Измерения DXA

	Группа А* – 26 неделя			Группа В* – 58-я неделя		
Анатомическая область	Базовый уровень	Неделя 26	Изменение на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем	Базовый уровень	Неделя 58	Изменение на 58-й неделе по сравнению с исходным уровнем
Поясничный отдел позвоночника L1-L4	n = 42			n = 42		

Z-показатель, среднее значение	1.6	1.0	-0.6	1.6	0.9	-0.7
Шейка бедра	n = 43			n = 43		
Z- показатель, среднее значение	1.0	0.5	-0.5	1.0	0.4	-0.6
Всего бедра	n = 43			n = 43		
Z- показатель, среднее значение	1.0	0.6	-0.4	1.0	0.5	-0.5
1/3 радиуса	n = 41			n = 41		
Z- показатель, среднее значение	0.3	0.3	0.0	0.3	0.3	0.0

\*: Группы А и В включали всех субъектов, у которых были как на 26-ой неделе, так и совпадающие исходные сканы, а также как на 58-ой неделе, так и совпадающие исходные сканы соответственно, считанные центральной лабораторией. Количество субъектов в каждой группе с анатомическими данными было одинаковым, хотя фактические субъекты не были идентичными в каждой группе. [Два субъекта из группы А не входили в группу Б, а два субъекта из группы В не входили в группу А].

Средние Z-показатели BMD от исходного уровня в течение 58 недель лечения Соединением 1 показали тенденцию к нормализации и стабилизации BMD.

В таблице 4 показаны результаты сканирования DXA поясничного отдела позвоночника L1-L4, шейки бедренной кости, всего бедра и дистальной 1/3 лучевой кости, полученные на более позднем этапе исследования, когда было доступно больше точек данных, а также данные за 110 неделю.

Таблица 4. Результаты сканирования DXA до 110 недели

Область	Базовый	Неделя 26	Неделя 58	Неделя 110
---------	---------	-----------	-----------	------------

	уровень (n=57)	(n=46)	(n=46)	(n=55)
Поясничный отдел позвоночника L1-L4	1.6	1.0	0.9	0.7
Шейка бедра	1.0	0.5	0.4	0.3
Все бедро	1.0	0.6	0.5	0.4
Дистальная 1/3 радиуса*	0.4	0.3	0.3	0.2

\* n=3 участника потеряли скорректированные Z-показатели дистальной 1/3 радиуса в каждый момент времени

#### BMD при продолжительности гипопаратиреозидизма

Пациенты также были разделены на подгруппы в зависимости от продолжительности гипопаратиреозидизма: гипопаратиреозидизм длительностью более 10 лет; 5-10 лет и менее 5 лет. Данные показаны в Таблице 5.

Как и ожидалось, продолжительность гипопаратиреозидизма коррелировала с более высокими показателями Z, при этом пациенты, страдающие гипопаратиреозидизмом более 10 лет, имели самую высокую BMD. Это было особенно выражено в костях, состоящих преимущественно из трабекулярной кости (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости и всего бедра), тогда как кортикальные участки (дистальная 1/3 лучевой кости) были затронуты меньше. Продолжение лечения соединением 1 в течение 110 недель было связано с более значительным снижением Z-показателей у пациентов с более продолжительным гипопаратиреозидизмом и более высокими исходными Z-показателями. Наибольшая коррекция Z-показателя происходит в течение первых 26 недель со стабилизацией эффекта через 110 недель. Средние Z-показатели оставались выше 0 на протяжении всего лечения.

Лечение соединением 1 в течение 110 недель не приводило к значимым изменениям по сравнению с исходным уровнем Z-показателей кортикальной кости в дистальной 1/3 лучевой кости.

Таблица 5. BMD в зависимости от продолжительности гипопаратиреозидизма

	Продолжительность гипопаратиреозидизма
--	--

	> 10 лет (n=26)	5-10 лет (n=17)	<5 лет (n=14)
Поясничного отдела позвоночника			
Базовый уровень	2.209 (0.35)	1.369 (0.37)	0.920 (0.36)
Неделя 26	1.431 (0.44)	0.840 (0.37)	0.500 (0.34)
Неделя 58	1.373 (0.31)	0.729 (0.32)	0.546 (0.33)
Неделя 110	1.093 (0.31)	0.454 (0.32)	0.428 (0.33)
Шейка бедра			
Базовый уровень	1.397 (0.23)	0.641 (0.24)	0.595 (0.26)
Неделя 26	0.869 (0.32)	0.260 (0.25)	0.367 (0.25)
Неделя 58	0.797 (0.30)	0.219 (0.22)	0.225 (0.22)
Неделя 110	0.527 (0.22)	0.047 (0.20)	0.333 (0.24)
Всего бедра			
Базовый уровень	1.354 (0.23)	0.578 (0.25)	0.694 (0.29)
Неделя 26	0.860 (0.30)	0.411 (0.28)	0.358 (0.25)
Неделя 58	0.840 (0.28)	0.322 (0.24)	0.258 (0.23)
Неделя 110	0.568 (0.22)	0.074 (0.23)	0.316 (0.28)
Дистальная 1/3			
Базовый уровень	0.629 (0.24)	-0.138 (0.35)	0.452 (0.29)
Неделя 26	0.513 (0.28)	0.139 (0.27)	0.266 (0.22)
Неделя 58	0.431 (0.29)	0.125 (0.26)	0.298 (0.16)
Неделя 110	0.371 (0.26)	-0.234 (0.24)	0.286 (0.21)

Таким образом, лечение соединением 1 хорошо переносилось на протяжении 110-й недели, и никаких сигналов безопасности не было выявлено.

#### Корректировка дозы

Средняя доза Соединения 1 составляла 18 мкг РТН(1-34) (диапазон: 12-21) для объединенных субъектов на неделе 4, а суточная доза Соединения 1 оставалась стабильной на этом уровне в соответствии с OLE. На 84-й неделе 50% (29/58) субъектов не потребовали коррекции дозы по сравнению с последним визитом (58-я неделя). Не было субъектов, которые снизили дозу соединения 1. Кроме того, 31% (18/58)

потребовалось только 1 увеличение дозы соединения 1, а 19% (11/58) потребовалось более 1 повышения дозы соединения 1. Средние дозы Соединение 1 в различные моменты времени показано в Таблице 6.

Таблица 6. Средние дозы Соединения 1 в различные моменты времени

Неделя	Средняя доза (мкг РТН (1-34)/день) (SD)
4	17.9 (2.46)
6	17.7 (3.02)
8	17.8 (3.64)
10	17.6 (4.22)
12	17.7 (4.58)
14	17.7 (4.84)
18	17.9 (4.90)
22	18.2 (4.88)
26	18.3 (4.97)
34	18.4 (5.09)
42	18.7 (5.37)
50	19.0 (5.55)
58	19.6 (6.16)
84	22.8 (9.47)

Во время OLE для субъектов, принимавших активный витамин D во время визита 3, дозу Соединения 1 титровали, начиная с визита 4. Для субъектов, не принимавших активный витамин D во время визита 3, дозу Соединения 1 титровали, начиная с визита 3. Начиная с 9-го визита всем субъектам титровали дозу до оптимальной.

## Пример 2

Лечение гипопаратиреозидизма с помощью Соединения 1

В течение двух недель перед введением первой дозы Соединения 1 должно быть подтверждено, что уровень 25(OH) витамина D в сыворотке (также известный как кальцифедиол, кальцидиол, 25-гидроксиголекальциферол, 25-гидрокси витамин D<sub>3</sub>) находится в пределах нормального диапазона.

На момент начала лечения Соединением 1 следует подтвердить, что уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 7,8$  мг/дл.

Если пациент принимает активный витамин D во время начала лечения Соединением 1:

- если уровень кальция в сыворотке  $\geq 8,3$  мг/дл, прием активного витамина D (кальцитриола) прекращают в тот же день, когда вводят первую дозу Соединения 1, и сохраняют ту же дозу добавок кальция,

- если уровень кальция в сыворотке  $< 8,3$  мг/дл, дозу активного витамина D уменьшают на  $\geq 50\%$  в тот же день, когда вводят первую дозу Соединения 1, и сохраняют ту же дозу добавок кальция.

Если пациент не принимает активный витамин D во время начала лечения Соединением 1, дозу добавок кальция уменьшают по меньшей мере на 1500 мг в тот же день, когда вводят первую дозу Соединения 1. Если принимаются дозы добавок кальция  $\leq 1500$  мг кальция в день, дозы добавок кальция полностью прекращают.

Если для удовлетворения диетических потребностей показаны добавки кальция, можно рассмотреть возможность продолжения приема пищевых добавок кальция в дозах  $\leq 600$  мг/день вместо полного прекращения приема.

Рекомендуемая начальная доза составляет 18 мкг PTH(1-34), вводимую в форме Соединения 1, с последующей корректировкой дозы с шагом 3 мкг PTH(1-34). Диапазон доз Соединения 1 составляет от 6 до 60 мкг PTH(1-34)/день, причем эти дозы предоставляются в предварительно заполненных ручках по 168 мкг PTH(1-34)/0,56 мл (доставка доз 6, 9 или 12 мкг PTH(1-34)); 294 мкг PTH(1-34)/0,98 мл (доставка доз 15, 18 или 21 мкг PTH(1-34)); и 420 мкг PTH(1-34)/1,4 мл (доставка доз 24, 27 или 30 мкг PTH(1-34)). Каждый мл препарата Соединения 1 содержит 3456 мкг Соединения 1, что соответствует 300 мкг PTH(1-34) в качестве активного ингредиента, и следующие неактивные ингредиенты: 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия, и воду для инъекции, с pH 3.7 - 4.3.

Перед введением соединения 1 проверяют визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета.

Соединение 1 вводят ежедневно подкожно в область живота или передней части бедра, при этом место инъекции ежедневно меняют. Для доз  $> 30$  мкг PTH(1-34)/день необходимы две последовательные инъекции, используя разные места для каждой инъекции.

Уровень кальция в сыворотке измеряют в течение 7-14 дней после первой дозы Соединения 1, и соответствующие корректировки дозировки Соединения 1, активного витамина D и добавки кальция заключаются в следующем:

если уровень кальция в сыворотке является низким (<8.3 мг/дл):

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения Соединением 1 или изменения дозы Соединения 1, продолжают прием тех же доз добавки кальция и активного витамина D, а дозу Соединения 1 увеличивают на 3 мкг,

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения Соединением 1 или изменения дозы Соединения 1, дозы добавок кальция и/или активного витамина D увеличивают по сравнению с предыдущими дозами на основании клинического заключения врача и продолжают ту же дозу Соединения 1,

если уровень кальция в сыворотке является нормальным (8.3 - 10.6 мг/дл):

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения Соединением 1 или с момента изменения дозы Соединения 1, а пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают и дозу Соединения 1 увеличивают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения Соединением 1 или с момента изменения дозы Соединения 1, и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет  $\geq 1500$  мг/день, дозу кальция уменьшают на  $\geq 1500$  мг, а дозу Соединения 1 увеличивают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения Соединением 1 или с момента изменения дозы Соединения 1 и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, при этом добавка кальция составляет менее 1500 мг/день прием добавок кальция прекращают, а дозу Соединения 1 увеличивают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения Соединением 1 или с момента изменения дозы Соединения 1 и пациент больше не принимает активный витамин D и больше не принимает добавки кальция, продолжают применять ту же дозу Соединения 1,

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения Соединением 1 или с момента изменения дозы Соединения 1, продолжают ту же дозу Соединения 1, добавки кальция и активного витамина D,

если уровень кальция в сыворотке является высокой (10.7 - 11.9 мг/дл):

- если пациент все еще принимает активный витамин D, прием активного витамина D прекращают и продолжают прием тех же доз Соединения 1 и добавки кальция,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция в дозе  $\geq 1500$  мг/день, прием добавок кальция уменьшают на  $\geq 1500$  мг и продолжают прием той же дозы Соединения 1,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, дозы которых составляют менее 1500 мг в день, прием добавок кальция прекращают и продолжают принимать ту же дозу Соединения 1,

- если пациент не принимает активный витамин D и не принимает добавки кальция, дозу Соединения 1 уменьшают на 3 мкг,

и если уровень кальция в сыворотке очень высок ( $\geq 12$  мг/дл), приостановите прием Соединения 1 на 2–3 дня, повторно проверьте уровень кальция в сыворотке:

- если последующий уровень кальция в сыворотке  $< 12$  мг/дл, возобновите титрование Соединения 1, активного витамина D и добавок кальция, как описано выше, используя самое последнее полученное значение кальция в сыворотке, и

- если уровень кальция в сыворотке остается  $\geq 12$  мг/дл, приостановите прием Соединения 1 еще на 2–3 дня, повторно проверьте уровень кальция в сыворотке и действуйте, как описано выше.

Дозы  $> 30$  мкг/день вводят в виде двух разовых доз, вводимых последовательно в разные места инъекции, используя два введения, как показано в Таблице 7.

Таблица 7: Схема для доз  $> 30$  мкг/день

Доза	Схема дозирования
33 мкг РТН(1-34)/день	15 мкг РТН(1-34)/день + 18 мкг РТН(1-34)/день
36 мкг РТН(1-34)/день	18 мкг РТН(1-34)/день + 18 мкг РТН(1-34)/день
39 мкг РТН(1-34)/день	18 мкг РТН(1-34)/день + 21 мкг РТН(1-34)/день
42 мкг РТН(1-34)/день	21 мкг РТН(1-34)/день + 21 мкг РТН(1-34)/день
45 мкг РТН(1-34)/день	21 мкг РТН(1-34)/день + 24 мкг РТН(1-34)/день
48 мкг РТН(1-34)/день	24 мкг РТН(1-34)/день + 24 мкг РТН(1-34)/день
51 мкг РТН(1-34)/день	24 мкг РТН(1-34)/день + 27 мкг РТН(1-34)/день
54 мкг РТН(1-34)/день	27 мкг РТН(1-34)/день + 27 мкг РТН(1-34)/день
57 мкг РТН(1-34)/день	27 мкг РТН(1-34)/день + 30 мкг РТН(1-34)/день
60 мкг РТН(1-34)/день	30 мкг РТН(1-34)/день + 30 мкг РТН(1-34)/день

Корректировку дозы Соединения 1, активного витамина D и добавок кальция следует производить в один и тот же день. После любого изменения дозы Соединения 1,

активного витамина D или добавок кальция измерьте уровень кальция в сыворотке в течение 7–14 дней и следите за клиническими симптомами гипокальциемии или гиперкальциемии и отрегулируйте дозы Соединения 1, активного витамина D и/или добавок кальция, как описано выше.

Доза Соединения 1 может быть увеличена, как описано выше, с шагом 3 мкг, если с момента предыдущего изменения дозы Соединения 1 прошло не менее 7 дней. Не увеличивайте дозу Соединения 1 чаще, чем каждые 7 дней. Дозу Соединения 1 можно снижать не чаще, чем каждые 3 дня с шагом 3 мкг в ответ на гиперкальциемию, как описано выше.

Поддерживающая доза должна представлять собой дозу Соединения 1, которая обеспечивает уровень кальция в сыворотке крови в пределах нормального диапазона без необходимости приема активного витамина D или терапевтических доз кальция. При желании можно продолжать прием добавок кальция, достаточных для удовлетворения диетических потребностей. Уровень кальция в сыворотке можно измерять в соответствии со стандартом лечения после достижения поддерживающей дозы.

Если доза пропущена менее чем на 12 часов, ее можно принять как можно скорее. Если прием дозы пропущен более чем на 12 часов, ее можно пропустить и затем принять следующую дозу по графику.

Следует избегать прерывания ежедневного приема, чтобы свести к минимуму колебания РТН в сыворотке. Прерывание или прекращение приема Соединения 1 может привести к гипокальциемии. Пациентам, прерывающим или прекращающим прием Соединения 1 в течение 3 или более последовательных доз, рекомендуется следить за признаками и симптомами гипокальциемии и рассмотреть возможность измерения уровня кальция в сыворотке. При наличии показаний возобновляют лечение добавками кальция и активным витамином D. Рекомендуется возобновить введение Соединения 1 в предписанной дозе как можно скорее после перерыва. При возобновлении приема Соединения 1 после перерыва следует измерить уровень кальция в сыворотке и скорректировать дозы Соединения 1, активного витамина D и добавок кальция, как описано выше.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение РТН длительного действия для применения для снижения минеральной плотности костной ткани (ВМД) у пациентов, имеющих повышенную ВМД.

2. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 1, где снижение ВМД представляет собой снижение Z-показателя на по меньшей мере 0.1.

3. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 1 или 2, где снижение ВМД представляет собой снижение ВМД в трабекулярных костях.

4. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 3, где снижение ВМД измеряют по меньшей мере в одной области, выбранной из группы, состоящей из поясничного отдела позвоночника от L1 до L4, шейки бедренной кости и всего бедра.

5. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 4, где в дистальной 1/3 лучевой кости не наблюдается снижения ВМД.

6. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 5, где снижение ВМД не приводит к Z-показателю ниже 0.

7. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 6, где снижение ВМД связано с начальным увеличением маркеров ремоделирования костей, которое имеет тенденцию к нормам, соответствующим возрасту и полу, при длительном применении соединения РТН длительного действия.

8. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 7, где пациент, имеющий повышенную ВМД, представляет собой пациента, страдающего заболеванием, выбранным из группы, состоящей из гипопаратиреоидизма, синдрома SAPHO, хронического инфекционного остеомиелита, костно-туберозного склероза, флюороза, нефрогенной остеодистрофии, акромегалии, остеосклероза, ассоциированного с гепатитом С, миелофиброза, мастоцитоза, врожденных состояний сниженной резорбции кости, как например, остеопетроз, пикнодизостоз, остеопойкилоз и мелореостоз, врожденного состояния повышенного костеобразования, как например, склеростеоз, болезнь Ван Бухема, LRP5 НВМ, LRP4 НВМ, краниометафизарная дисплазия, и состояния нарушенного образования и резорбции, как например, болезнь Камурати – Энгельманна и синдром Госалае.

9. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 8, где пациент, имеющий повышенную ВМД, представляет собой пациента, страдающего гипопаратиреоидизмом.

10. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 9, где пациент страдает гипопаратиреозом в течение менее 5 лет.

11. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 9 где пациент страдает гипопаратиреозом в течение от 5 до 10 лет.

12. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 9, где пациент страдает гипопаратиреозом в течение более 10 лет.

13. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 8, где пациент, имеющий повышенную ВМД, представляет собой пациента, страдающего остеопетрозом.

14. Соединение РТН длительного действия для применения в способе лечения гипопаратиреоза, где соединение РТН длительного действия вводят согласно режиму дозирования, при котором дозу соединения РТН длительного действия повышают в ходе лечения, и где такой режим дозирования включает стадии

(i) титрование дозы соединения РТН длительного действия, вводимого пациенту, с целью достижения нормальных уровней кальция в сыворотке пациента и поддержание такой дозы у пациента в течение первого периода времени,

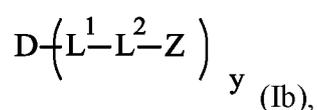
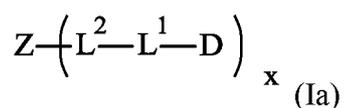
(ii) увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение второго периода времени непосредственно после первого периода времени по меньшей мере в 1,1 раза по меньшей мере 1.1, и

(iii) необязательно увеличение дозы соединения РТН длительного действия в течение третьего или последующего периода времени по меньшей мере в 1,1 раза.

15. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 14, где первый период времени составляет по меньшей мере 5 месяцев.

16. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 14 или 15, где второй период времени составляет по меньшей мере 1 месяц.

17. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 16, где представляет собой соединение формулы (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль



где

каждый -D независимо представляет собой фрагмент РТН,

каждый  $-L^1$ - независимо представляет собой линкерный фрагмент, ковалентно и обратимо присоединенный к  $-D$ ,

каждый  $-L^2$ - независимо представляет собой химическую связь или представляет собой спейсерный фрагмент,

каждый  $-Z$  независимо представляет собой фрагмент носителя, как например, производное жирной кислоты или полимер,

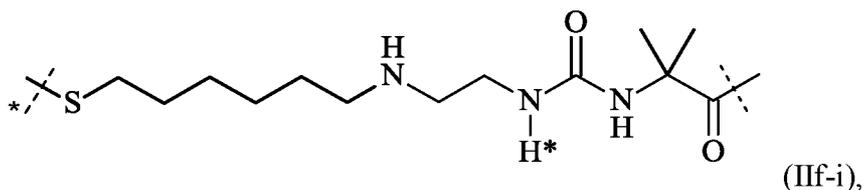
$x$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25, и

$y$  представляет собой целое число, выбранное из группы, состоящей из 2, 3, 4 и 5.

18. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 17, где соединение РТН длительного действия представляет собой соединение формулы (Ia).

19. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 17 или 18, где соединение РТН длительного действия представляет собой соединение формулы (Ia) с  $x = 1$ .

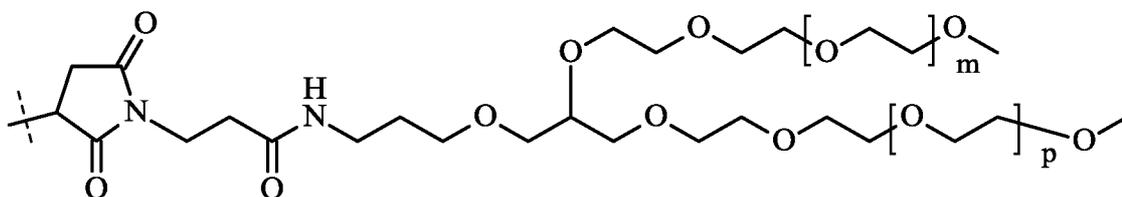
20. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 17 - 19, где соединение РТН длительного действия имеет формулу (IIf-i):



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к атому азота  $-D$  посредством амидной связи, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где

$m$  и  $p$  независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500.

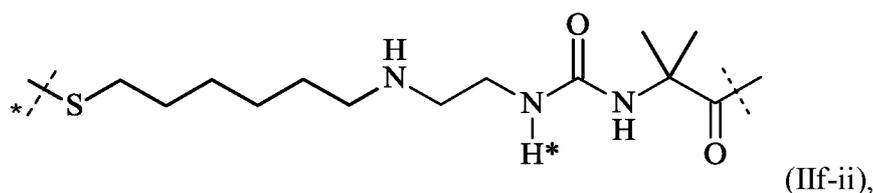
21. Соединение РТН длительного действия для применения по п. 20, где неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51.

22. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 21, где соединение РТН длительного действия вводят пациенту в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений РТН длительного действия и по меньшей мере один эксципиент.

23. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 22, где соединение РТН длительного действия вводят пациенту один раз в день.

24. Соединение РТН длительного действия для применения по любому из пп. 1 - 22, где соединение РТН длительного действия вводят пациенту один раз в неделю.

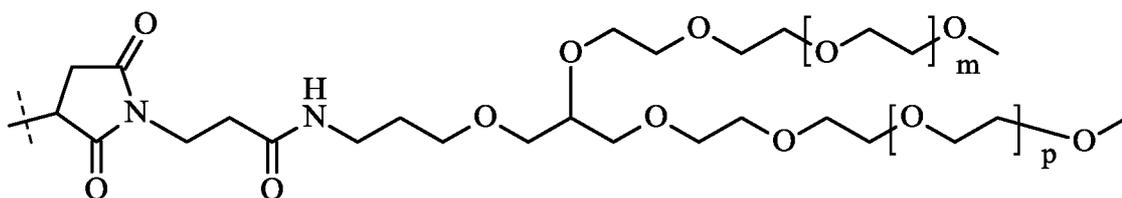
25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IIf-ii)



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту

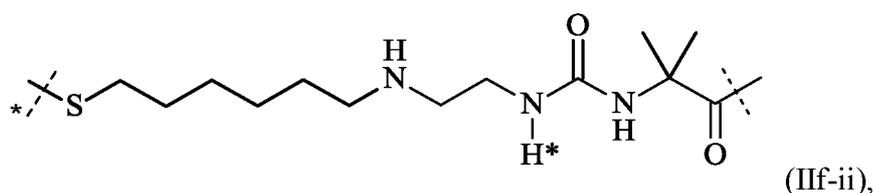


m и p независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500,

где 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (IIf-ii), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции.

26. Фармацевтическая композиция по п. 25, где фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

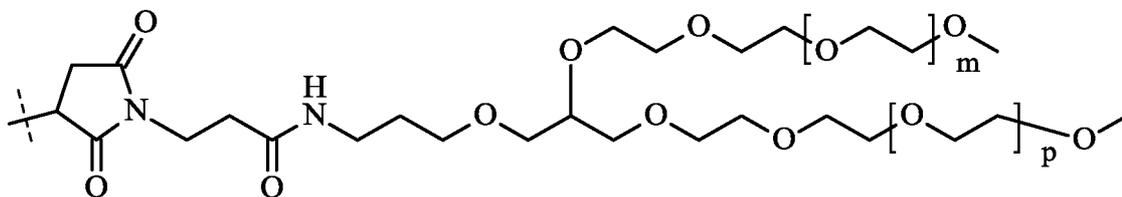
27. Соединение формулы (IIf-ii)



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где

m и p независимо представляют собой целое число в интервале и включая 400 - 500,

или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Pf-ii) для применения для лечения гипопаратиреоидизма у пациента, где лечения начинают при

а) подтверждении того, что уровень 25(OH) витамина D в сыворотке пациента находится в пределах нормального диапазона в течение двух недель до введения пациенту первой дозы соединения формулы (Pf-ii) и уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 7,8$  мг/дл в начале лечения,

б) если пациент принимает активный витамин D на момент начала лечения соединением формулы (Pf-ii):

b-i) поддерживают ту же дозу добавок кальция и прекращают прием активного витамина D в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-ii), если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 8.3$  мг/дл, или

b-ii) снижают дозу активного витамина D на  $\geq 50\%$  в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-ii), и сохраняют ту же дозу добавок кальция, если уровень кальция в сыворотке составляет  $< 8.3$  мг/дл, или

если пациент не принимает активный витамин D на момент начала лечения соединением формулы (Pf-ii):

b-iii) снижают дозу добавок кальция по меньшей мере на 1500 мг в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-ii), и

с) необязательно продолжают прием пищевых добавок кальция в дозах  $\leq 600$  мг/день, если добавки кальция показаны для удовлетворения диетических потребностей.

28. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 27, где лечение дополнительно включает стадии

- d) введение начальной дозы 18 мкг РТН(1-34)/день в форме соединения формулы (Pf-ii) с последующим ежедневным введением той же дозы,
- e) измерение уровня кальция в сыворотке в течение 7-14 дней после первого введения соединения формулы (Pf-ii), и
- f) корректировка дозы соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и/или добавки кальция.

29. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 28, где корректировку дозы на стадии f) осуществляют следующим образом:

f-i) если уровень кальция в сыворотке составляет  $<8.3$  мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), те же дозы добавки кальция и активного витамина D продолжают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), добавки кальция и/или активный витамин D увеличивают по сравнению с предыдущими дозами на основании клинического заключения врача и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают,

f-ii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 8.3 до 10.6 мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет  $\geq 1500$  мг/день, добавку кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет менее 1500 мг/день, добавки кальция прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-ii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii) и пациент больше не

принимает активный витамин D и больше не принимает добавки кальция, ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-ii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-ii), ту же дозу соединения формулы (Pf-ii), добавки кальция и активного витамина D продолжают,

f-iii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 10.7 до 11.9 мг/дл:

- если пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают и те же дозы соединения формулы (Pf-ii) и добавки кальция продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция в дозе  $\geq 1500$  мг/день, добавки кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавки кальция составляют менее 1500 мг в день, добавки кальция прекращают, и ту же дозу соединения формулы (Pf-ii) продолжают, или

- если пациент не принимает активный витамин D и не принимает добавки кальция, дозу соединения формулы (Pf-ii) снижают на 3 мкг, или

f-iv) если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 12$  мг/дл:

- прекращают прием соединения формулы (Pf-ii) на 2–3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке, и

- если последующий уровень кальция в сыворотке  $< 12$  мг/дл, возобновляют титрование соединения формулы (Pf-ii), активного витамина D и добавок кальция, как описано на стадиях fi) - f-iii), используя самое последнее полученное значение кальция в сыворотке, и

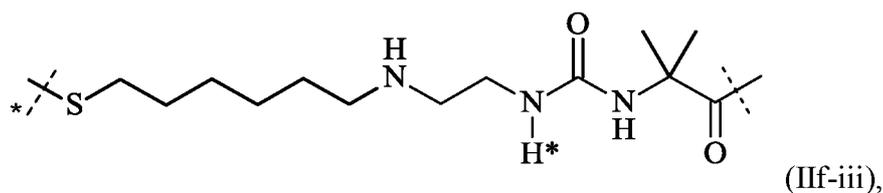
- если уровень кальция в сыворотке остается  $\geq 12$  мг/дл, приостанавливают прием соединения формулы (Pf-ii) еще на 2–3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке и действуют, как описано на предыдущей стадии.

30. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 27 - 29, где лечение дополнительно включает стадии

g) введение суточной поддерживающей дозы,

h) измерение уровня кальция в сыворотке крови в соответствии со стандартом лечения.

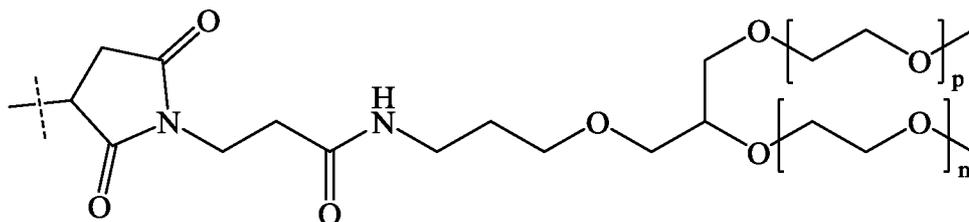
31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Pf-iii)



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



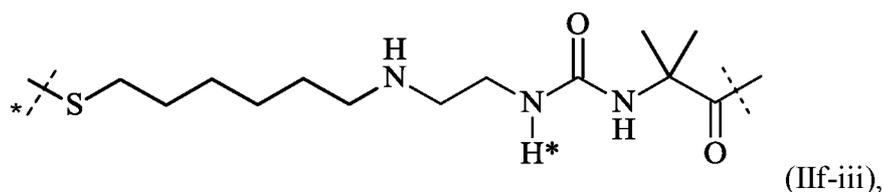
где

m и p независимо находятся в диапазоне около 450 - 500,

где 1 мл фармацевтической композиции содержит 3456 мкг соединения РТН длительного действия формулы (If-iii), 1.18 мг янтарной кислоты, 41.7 мг маннита, 2.5 мг метакрезола, 0.13 мг гидроксида натрия и воду для инъекции.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где фармацевтическая композиция имеет значение pH 3.7 - 4.3.

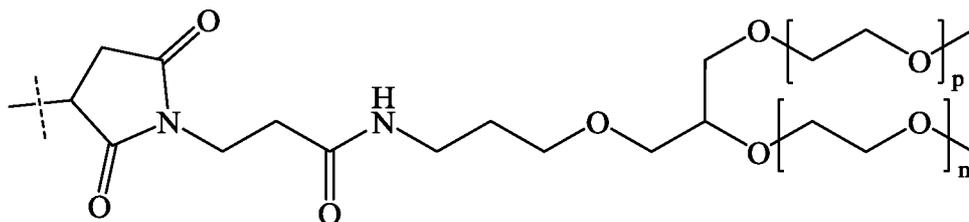
33. Соединение формулы (If-iii)



где

неотмеченная пунктирная линия обозначает присоединение к N-концевому амину фрагмента РТН согласно SEQ ID NO:51, и

пунктирная линия, отмеченная звездочкой, обозначает присоединение к фрагменту



где

m и p независимо находятся в диапазоне около 450 - 500,

или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Pf-iii) для применения для лечения гипопаратиреозидизма у пациента, где лечения начинают при

a) подтверждении того, что уровень 25(OH) витамина D в сыворотке пациента находится в пределах нормального диапазона в течение двух недель до введения пациенту первой дозы соединения формулы (Pf-iii) вводят пациенту и уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 7.8$  мг/дл в начале лечения,

b) если пациент принимает активный витамин D в начале лечения соединением формулы (Pf-iii):

b-i) поддерживают ту же дозу добавок кальция и прекращают прием активного витамина D в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 8.3$  мг/дл, или

b-ii) снижают дозу активного витамина D на  $\geq 50\%$  в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), и поддерживают ту же дозу добавок кальция, если уровень кальция в сыворотке составляет  $< 8.3$  мг/дл, или

если пациент не принимает активный витамин D в начале лечения соединением формулы (Pf-iii):

b-iii) снижают дозу добавок кальция по меньшей мере на 1500 мг в тот же день, когда вводится первая доза соединения формулы (Pf-iii), и

c) необязательно продолжают прием пищевых добавок кальция в дозах  $\leq 600$  мг/день, если добавки кальция показаны для удовлетворения диетических потребностей.

34. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 33, где лечение дополнительно включает стадии

d) введение начальной дозы 18 мкг PTH(1-34)/день в форме соединения формулы (Pf-iii) с последующим ежедневным введением той же дозы,

e) измерение уровня кальция в сыворотке в течение 7-14 дней после первого введения соединения формулы (Pf-iii), и

f) корректировка дозы соединения формулы (Pf-iii), активного витамина D и/или добавки кальция.

35. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 34, где корректировку дозы на стадии f) осуществляют следующим образом:

f-i) если уровень кальция в сыворотке составляет  $< 8.3$  мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), те же дозы добавки кальция и активного витамина D продолжают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), добавки кальция и/или активный витамин D увеличивают по сравнению с предыдущими дозами на основании клинического заключения врача и ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают,

f-ii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 8.3 до 10.6 мг/дл:

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет  $\geq 1500$  мг/день, добавку кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавка кальция составляет менее 1500 мг/день, добавки кальция прекращают, и дозу соединения формулы (Pf-iii) повышают на 3 мкг,

- если прошло  $\geq 7$  дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii) и пациент больше не принимает активный витамин D и больше не принимает добавки кальция, ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают, или

- если прошло менее 7 дней с момента начала лечения соединением формулы (Pf-iii) или с момента изменения дозы соединения формулы (Pf-iii), ту же дозу соединения формулы (Pf-iii), добавки кальция и активного витамина D продолжают,

f-iii) если уровень кальция в сыворотке крови находится в диапазоне от 10.7 до 11.9 мг/дл:

- если пациент все еще принимает активный витамин D, активный витамин D прекращают и те же дозы соединения формулы (Pf-iii) и добавки кальция продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция в дозе  $\geq 1500$  мг/день, добавки кальция снижают на  $\geq 1500$  мг и ту же дозу соединения формулы (Pf-iii) продолжают,

- если пациент не принимает активный витамин D, но принимает добавки кальция, где добавки кальция составляют менее 1500 мг в день, добавки кальция прекращают, и ту же дозу соединения формулы (II-f-iii) продолжают, или

- если пациент не принимает активный витамин D и не принимает добавки кальция, дозу соединения формулы (II-f-iii) снижают на 3 мкг, или

f-iv) если уровень кальция в сыворотке составляет  $\geq 12$  мг/дл:

- прекращают прием соединения формулы (II-f-iii) на 2-3 дня, повторно проверяют уровень кальция в сыворотке, и

- если последующий уровень кальция в сыворотке  $< 12$  мг/дл, возобновляют титрование соединения формулы (II-f-iii), активного витамина D и добавок кальция, как описано на стадиях fi) - f-iii), используя самое последнее полученное значение кальция в сыворотке, и

- если уровень кальция в сыворотке остается  $\geq 12$  мг/дл, приостанавливают прием соединения формулы (II-f-iii) еще на 2–3 дня, повторно проверяют уровень кальция и продолжают, как описано на предыдущей стадии.

36. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 33 - 35, где лечение дополнительно включает стадии

g) введение суточной поддерживающей дозы,

h) измерение уровня кальция в сыворотке крови в соответствии со стандартом лечения.