

Traduzione Brevetto Europeo N. 3400065 a nome Ascendis Pharma Growth Disorders A/S, dal titolo: “AGONISTI DEL CNP A RILASCIO CONTROLLATO CON EFFETTI COLLATERALI RIDOTTI”

Descrizione

La presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un agonista del CNP (peptide natriuretico di tipo C) a rilascio controllato che riduce gli effetti collaterali associati all'agonista del CNP e all'uso di tale agonista del CNP a rilascio controllato.

L'acondroplasia (ACH) è causata da una mutazione con iperattivazione nel gene FGFR3. Il legame del CNP al suo recettore, il recettore del peptide natriuretico B (NPR-B), inibisce la segnalazione a valle di FGFR3 e quindi innesca la crescita endocondrale e la sovracrescita scheletrica, come osservato sia nei topi che negli esseri umani che sovraesprimono il CNP. La sovrapproduzione di CNP nella cartilagine o la somministrazione continua di CNP tramite infusione intravenosa (iv) normalizza il nanismo dei topi acondroplasici, suggerendo che la somministrazione di CNP a livelli sopra-fisiologici sia una strategia per il trattamento dell'ACH.

Tuttavia, data la breve emivita del CNP-22 naturale (2 minuti dopo la somministrazione intravenosa), l'impiego del CNP come agente terapeutico risulta problematico nella popolazione pediatrica, poiché esso richiederebbe un'infusione continua. Inoltre, dato che il CNP è ampiamente inattivato nel tessuto sottocutaneo, è necessaria un'infusione intravenosa.

Aumentare l'esposizione a livelli efficaci del peptide natriuretico CNP è una

sfida. Dato che i peptidi natriuretici sono una famiglia di ormoni che possono influire sul volume ematico e sulla pressione sanguigna, un aumento della dose può essere associato con effetti cardiovascolari avversi. Uno studio su volontari sani ha dimostrato che l'iniezione di CNP ha causato una diminuzione transitoria, ma significativa, della pressione sanguigna sia sistolica che diastolica, con un aumento significativo della frequenza cardiaca (Igaki, et al. Hypertens Res 1998; 21: 7-13). In maniera simile, una variante di CNP con aumentata resistenza alla NEP (endopeptidasi neutra) (BMN-111), in fase di sviluppo per il trattamento dell'acondroplasia, ha dimostrato una leggera ipotensione in uno studio di Fase 1 su volontari sani (comunicato stampa BioMarin del 26 settembre 2012). Studi condotti su animali e sull'uomo con BMN-111 hanno dimostrato che con l'aumentare della dose, la pressione arteriosa (PA) diminuisce e la frequenza cardiaca (FC) aumenta.

Il CNP produce effetti emodinamici nei topi, nei primati non umani, nei ratti, nei cani e nell'uomo. Allo scopo di valutare gli effetti cardiovascolari di varie varianti del CNP, topi maschi FVB/nJ di tipo selvatico anestetizzati sono stati dotati di un catetere per il monitoraggio della pressione collegato a un trasmettitore telemetrico. Tutte le varianti hanno mostrato un'attività simile di riduzione della pressione sanguigna e di aumento della frequenza cardiaca. Nella maggior parte degli animali, gli effetti sono stati osservati entro 5 minuti dalla somministrazione sottocutanea, con una caduta massima della MAP (pressione arteriosa media) che si è verificata tra 5 e 20 minuti dopo la somministrazione della dose. Questa tempistica correlava bene con la concentrazione massima delle varianti di CNP e ha dimostrato una chiara relazione

farmacocinetica/farmacodinamica per questa risposta fisiologica. Dato che le risposte emodinamiche erano simili tra le dosi e le varianti testate, è stato determinato che l'attività cardiovascolare non è una proprietà differenziante (Wendt et. al. J Pharmacol Exp Ther 353:132-149, aprile 2015).

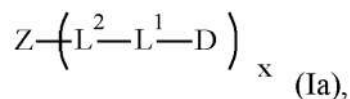
Oltre allo studio di diverse varianti del CNP, sono stati ottenuti diversi coniugati di CNP coniugando il raggruppamento CNP a PEG (polietilenglicol) o a composti proteici. Questi CNP PEGilati e chimerici hanno mostrato una risposta emodinamica simile a quella osservata per le varianti di CNP non PEGilate (Wendt, J Pharmacol Exp Ther 353:132-149, aprile 2015).

Pertanto, l'aumento della dose di un farmaco avente attività di CNP per aumentare l'esposizione al farmaco può essere associato a effetti collaterali cardiovascolari inaccettabili, come ipotensione.

In sintesi, esiste una necessità di disporre di un trattamento più efficace e più sicuro che eviti gli effetti collaterali cardiovascolari, come l'ipotensione.

Pertanto, uno scopo della presente invenzione è superare almeno parzialmente le carenze descritte sopra.

Questo scopo viene conseguito con una composizione farmaceutica comprendente un agonista del CNP a rilascio controllato, in cui, in seguito alla somministrazione sottocutanea di detto agonista del CNP a rilascio controllato, si ottiene una riduzione o eliminazione di uno o più effetti collaterali, in confronto alla somministrazione sottocutanea del corrispondente agonista del CNP libero in un dosaggio equivalente, in cui l'agonista del CNP è CNP, in cui l'agonista del CNP a rilascio controllato è della formula (Ia):

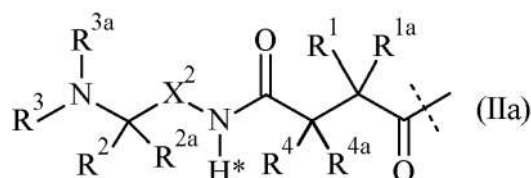


in cui

x è 1;

-D è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96;

-L¹- è un raggruppamento linker di profarmaco reversibile, che è coniugato alla catena laterale di un radicale di amminoacido del raggruppamento anulare di -D o alla catena principale del raggruppamento anulare di -D, in cui -L¹- è della formula (IIa):



in cui la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D per mezzo della formazione di un legame ammidico;

-X²- è -C(R⁸R^{8a})- o -C(R⁸R^{8a})-C(R⁹R^{9a})-;

-R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R⁴, -R^{4a}, -R⁸, -R^{8a}, -R⁹ e -R^{9a} sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆;

-R³ e -R^{3a} sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, con la condizione che nel caso in cui uno di -R³ e -R^{3a} sia, o entrambi siano, diversi da -H, essi saranno connessi all'azoto al quale sono legati tramite un atomo di carbonio ibridato sp³;

opzionalmente, una delle, o entrambe le, coppie -R^{1a}/-R^{4a} e -R^{8a}/-R^{9a} formano un legame chimico;

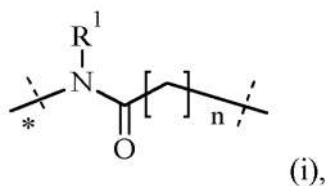
opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^8/-R^{8a}$ e $-R^9/-R^{9a}$ sono congiunte insieme con l'atomo al quale sono legate, per formare un cicloalchile C_{3-10} o un eterociclile di da 3 a 10 termini;

opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^4$, $-R^8/-R^9$ e $-R^2/-R^3$ sono congiunte insieme con gli atomi ai quali esse sono legate, per formare un anello A;

opzionalmente, $-R^3/-R^{3a}$ sono congiunti insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono legati per formare un eterociclo di da 3 a 10 termini; A è fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterociclile di da 3 a 10 termini o eterobiciclile di da 8 a 11 termini;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIa) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

$-L^2-$ è della formula (i):



in cui

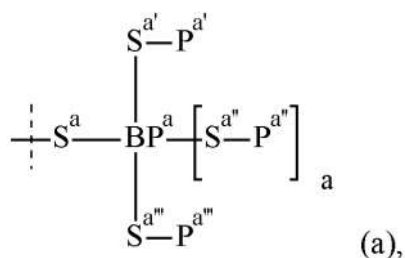
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a $-L^1-$;

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a $-Z$;

$-R^1$ è $-H$, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} o alchinile C_{2-6} ;

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18;

-Z è un raggruppamento portante solubile in acqua comprendente un raggruppamento della formula (a)



in cui

in cui la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$;

BP^{a} è un punto di ramificazione scelto dal gruppo consistente di $-\text{N}<$, $-\text{CR}<$ e $>\text{C}<$;

$-\text{R}$ è $-\text{H}$ o alchile C_{1-6} ;

a è 0 se BP^{a} è $-\text{N}<$ o $-\text{CR}<$ e a è 1 se BP^{a} è $>\text{C}<$;

$-\text{S}^{\text{a}}$, $-\text{S}^{\text{a}'}$, $-\text{S}^{\text{a}''}$ e $-\text{S}^{\text{a}'''}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, un legame chimico, oppure sono scelti dal gruppo consistente di alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} ; in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-\text{R}^1$, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-\text{T}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{2\text{a}})-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^2)-$, $-\text{OC}(\text{OR}^2)(\text{R}^{2\text{a}})-$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\text{a}})-$ e $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$;

ciascun $-\text{T}-$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} ,

eterocicliche di da 3 a 10 termini, eterobicicliche di da 8 a 11 termini, carbopolicicliche di da 8 a 30 termini ed eteropolicicliche di da 8 a 30 termini; in cui ciascun -T- è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^1$, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^1$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

$-P^a$, $-P^{a''}$ e $-P^{a''''}$ sono indipendentemente un raggruppamento polimerico; e

in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 2 nmoli/kg di equivalenti di CNP e in cui l'uno o più effetti collaterali sono effetti collaterali cardiovascolari.

Sorprendentemente è stato trovato che gli agonisti del CNP a rilascio controllato possono essere somministrati a un paziente a una dose più alta con effetti sul sito ridotti in confronto al corrispondente agonista del CNP libero, il che

conduce ad un trattamento più comodo ed efficace per il paziente.

In un altro aspetto la presente invenzione si riferisce all'uso di un agonista del CNP a rilascio controllato nel trattamento di un paziente affetto da una patologia che può essere trattata con un agonista del CNP, in cui la somministrazione dell'agonista del CNP a rilascio controllato riduce o elimina uno o più effetti collaterali associati con la somministrazione del corrispondente agonista del CNP libero in un dosaggio equivalente.

Nell'ambito della presente invenzione vengono impiegati i termini / le espressioni con il significato come segue:

Come usato nella presente, il termine "agonista del CNP" si riferisce a qualsiasi composto che attiva il recettore del peptide natriuretico B (NPR-B) e ha una EC_{50} (concentrazione tale per cui si ottiene la metà dell'effetto massimo) che è al massimo 50 volte maggiore dell'attività sull'NPR-B del CNP-22 (SEQ ID NO:1).

Come usata nella presente, l'espressione " EC_{50} " in relazione all'agonista del CNP a rilascio controllato e all'agonista del CNP si riferisce alla concentrazione di agonista del CNP a rilascio controllato e di agonista del CNP con la quale viene indotta una produzione di cGMP (guanosina monofosfato ciclico) dell'NPR-B pari a metà del massimo. L'attività di NPR-B, espressa nella forma della sua EC_{50} dell'agonista del CNP a rilascio controllato, dell'agonista del CNP rilasciato e del CNP-22 viene misurata coltivando cellule NIH-3T3 (linea cellulare di fibroblasti embrionali murini) che esprimono NPR-B sulla loro superficie cellulare, incubando le cellule rispettivamente con l'agonista del CNP a rilascio controllato, il corrispondente agonista del CNP rilasciato o CNP-22, e determinando la

produzione intracellulare del secondo cGMP messaggero con un test standard per il cGMP. In particolare, il test viene eseguito come segue:

- (1) cellule murine NIH-3T3 che esprimono NPR-B endogeno vengono coltivate in terreno DMEM F-12 con il 5 % di FBS e glutammina 5 mM a 37 °C e il 5 % di CO₂;
- (2) per ogni test 50.000 cellule vengono risospese in PBS di Dulbecco con IBMX e incubate con l'agonista del CNP a rilascio controllato, il corrispondente agonista del CNP rilasciato o CNP-22; ciascuno in concentrazioni diverse;
- (3) dopo incubazione per 30 minuti a 37 °C e in presenza del 5 % di CO₂, le cellule vengono lisate e vengono determinati i livelli di cGMP; e
- (4) a partire dai livelli di cGMP determinati viene generato un valore di EC₅₀.

Preferibilmente, la concentrazione di IBMX nel passo (2) è 0,5 mM.

Il passo (3) può essere eseguito usando qualsiasi test per la misurazione del cGMP, che è una procedura standard ben nota al tecnico esperto nel ramo. Preferibilmente, il passo (3) viene eseguito con un test cGMP TR-FRET, più preferibilmente con il test cGMP TR-FRET di Cisbio, No. di Cat. 62GM2PEB. Dato che durante tali esperimenti l'agonista del CNP a rilascio controllato rilascia una certa quantità di agonista del CNP, il quale agonista del CNP rilasciato distorcerebbe i risultati, le misurazioni dell'attività di NPR-B dell'agonista del CNP a rilascio controllato vengono preferibilmente effettuate nella forma di un analogo stabile che non rilascia agonista del CNP.

Come usata nella presente, l'espressione "agonista del CNP a rilascio

controllato" si riferisce a qualsiasi composto, coniugato, cristallo o miscela che comprenda almeno un agonista del CNP e da cui almeno un agonista del CNP viene rilasciato con un'emivita (tempo di dimezzamento) di rilascio di almeno 6 ore.

Come usata nella presente, l'espressione "dosaggio equivalente" con riferimento all'agonista del CNP a rilascio controllato e al corrispondente agonista del CNP libero si riferisce a un dosaggio equimolare di CNP a rilascio controllato e del corrispondente agonista del CNP libero.

Come usata nella presente, l'espressione "dose unitaria" si riferisce alla dose di agonista del CNP a rilascio controllato somministrata a un paziente in un'unica somministrazione.

Come usata nella presente, l'espressione "equivalente di agonista del CNP" si riferisce alla massa totale dell'agonista del CNP o dei raggruppamenti a carattere di agonisti del CNP compresa in un agonista del CNP a rilascio controllato. In altre parole, se l'agonista del CNP a rilascio controllato è, ad esempio, un profarmaco in cui il raggruppamento agonista del CNP è coniugato in modo reversibile a un polimero, il termine "equivalente di agonista del CNP" si riferisce alla massa totale dei raggruppamenti agonisti del CNP, ma non alla massa totale del profarmaco di agonista del CNP. Se l'agonista del CNP a rilascio controllato è, ad esempio, una proteina di fusione in cui il raggruppamento agonista del CNP è fuso con una sequenza amminoacidica naturale o artificiale, il termine "equivalente di agonista del CNP" si riferisce alla massa totale dei raggruppamenti agonisti del CNP, ma non alla massa totale della proteina di fusione.

Come usata nella presente, l'espressione "emivita (o tempo di dimezzamento) di rilascio" si riferisce al tempo necessario affinché metà di tutte le molecole di agonista del CNP vengano rilasciate dall'agonista del CNP a rilascio controllato. Tale rilascio può avvenire, ad esempio, tramite diffusione, idrolisi o taglio enzimatico.

Come usato nella presente, il termine "CNP" si riferisce a tutti i polipeptidi con attività di CNP, preferibilmente provenienti da specie di mammiferi, più preferibilmente dalle specie umana e di mammiferi, più preferibilmente dalle specie umana e murine, nonché alle loro varianti, analoghi, ortologhi, omologhi e derivati e loro frammenti, che sono caratterizzati dal fatto di regolare la crescita, la proliferazione e la differenziazione dei condrociti del piatto di crescita ossea (cartilagine di accrescimento). Preferibilmente, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide a carattere di CNP della SEQ ID NO:24, nonché alle sue varianti, omologhi e derivati che presentano essenzialmente la stessa attività biologica, cioè la regolazione della crescita, della proliferazione e della differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento. Più preferibilmente, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:24. In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:20. In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:21. In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:22. In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:23. In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce al polipeptide della SEQ ID NO:30.

Il CNP-22 di origine naturale (SEQ ID NO: 1) ha la seguente sequenza:

GLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC,

in cui le cisteine in corrispondenza delle posizioni 6 e 22 sono collegate tramite un ponte disolfuro, come illustrato nella Fig. 1.

La SEQ ID NO:24 ha la seguente sequenza:

LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC,

in cui le cisteine in corrispondenza delle posizioni 22 e 38 sono collegate tramite un ponte disolfuro.

Il termine "CNP" include anche tutte le varianti, gli analoghi, gli ortologi, gli omologhi e i derivati del CNP e i frammenti di essi, secondo quanto divulgato in WO 2009/067639 A2 e WO 2010/135541 A2.

In accordo con ciò, il termine "CNP" si riferisce preferibilmente anche alle seguenti sequenze peptidiche:

SEQ ID NO:2 (CNP-53):

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSM
SGLGC;

SEQ ID NO:3 (G-CNP-53):

GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGS
MSGLGC;

SEQ ID NO:4 (M-CNP-53):

MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGS
MSGLGC;

SEQ ID NO:5 (P-CNP-53):

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGS

U001.D1.SM.69E

MSGLGC;

SEQ ID NO:6 (CNP-53 M48N):

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNS

GLGC;

SEQ ID NO:7 (CNP-53 Δ15-31):

DLRVDTKSRAAWARGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:8 (CNP-52):

LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMS

GLGC;

SEQ ID NO:9 (CNP-51):

RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSG

LGC;

SEQ ID NO:10 (CNP-50):

VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGL

GC;

SEQ ID NO:11 (CNP-49):

DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLG

C;

SEQ ID NO:12 (CNP-48):

TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:13 (CNP-47):

KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:14 (CNP-46):

SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:15 (CNP-45):

RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:16 (CNP-44):

AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:17 (CNP-44 Δ14-22):

AAWARLLQEHPNAGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:18 (CNP-44 Δ15-22):

AAWARLLQEHPNARGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:19 (CNP-43):

AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:20 (CNP-42):

WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:21 (CNP-41):

ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:22 (CNP-40):

RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:23 (CNP-39):

LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:24 (CNP-38):

LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:25 (CNP-37):

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:26 (CNP-37 Q1pQ, in cui pQ = piroglutamato):

pQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:27 (G-CNP-37):

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:28 (P-CNP-37):

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:29 (M-CNP-37):

MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:30 (PG-CNP-37):

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:31 (MG-CNP-37):

MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:32 (CNP-37 M32N):

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC;

SEQ ID NO:33 (G-CNP-37 M32N):

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC;

SEQ ID NO:34 (G-CNP-37 K14Q):

GQEHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:35 (G-CNP-37 K14P):

GQEHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:36 (G-CNP-37 K14Q, Δ15):

GQEHPNARKYKGANQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:37 (G-CNP-37 K14Q, K15Q):

GQEHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:38 (CNP-36):

EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:39 (CNP-35):

HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:40 (CNP-34):

PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:41 (CNP-33):

NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:42 (CNP-32):

ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:43 (CNP-31):

RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:44 (CNP-30):

KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:45 (CNP-29):

YKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:46 (CNP-28):

KGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:47 (GHKSEVAHRF-CNP-28):

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:48 (CNP-27):

GANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:49 (CNP-27 K4Q, K5Q):

GANQQGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:50 (CNP-27 K4R,K5R):

GANRRGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:51 (CNP-27 K4P,K5R):

GANPRGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:52 (CNP-27 K4S,K5S):

GANSSGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:53 (CNP-27 K4P,K5R):

GANGANPRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:54 (CNP-27 K4R, K5R, K9R):

GANRRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:55 (CNP-27 K4R, K5R, K9R, M22N):

GANRRGLSRGCFGLKLD RIGSNSGLGC;

SEQ ID NO:56 (P-CNP-27 K4R, K5R, K9R):

PGANRRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:57 (M-CNP-27 K4R, K5R, K9R):

MGANRRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:58 (frammento di HSA-CNP-27):

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLG;

SEQ ID NO:59 (frammento di HSA-CNP-27 M22N):

GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC;

SEQ ID NO:60 (M-HSA fragment-CNP-27):

MGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:61 (frammento di P-HSA-CNP-27):

PGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:62 (CNP-26):

ANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:63 (CNP-25):

NKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:64 (CNP-24):

KKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:65 (CNP-23):

KGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:66 (R-CNP-22):

RGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:67 (ER-CNP-22):

ERGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:68 (R-CNP-22 K4R):

RGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:69 (ER-CNP-22 4KR):

ERGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:70 (RR-CNP-22):

RRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:71 (frammento di HRGP-CNP-22):

GHSHEQHPHGANQQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:72 (frammento di HRGP-CNP-22):

GAHHPHEHDTHGANQQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:73 (frammento di HRGP-CNP-22):

GHSHEQHPHGANPRGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:74 (frammento di IgG₁(F_c)-CNP-22):

GQPREPQVYTLPPSGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:75 (frammento di HSA-CNP-22):

GQHKDDNPNLPRGANPRGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:76 (frammento di HSA-CNP-22):

GERAFKAWAVARLSQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:77 (frammento inibitore dell'osteocrina NPR C-CNP22):

FGIPMDRIGRNPRGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:78 (frammento del dominio di legame dell'eparina a FGF2-CNP22):

GKRTGQYKLGSKTGPGPKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:79 (frammento di IgG₁(F_c)-CNP-22 K4R):

GQPREPQVYTGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:80 (frammento di HSA-CNP-22 K4R):

GVPQVSTSTGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:81 (frammento di fibronectina-CNP-22 K4R):

GQPSSSSQSTGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:82 (frammento di fibronectina-CNP-22 K4R):

GQTHSSGTQSGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:83 (frammento di fibronectina-CNP-22 K4R):

GSTGQWHSESGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:84 (frammento di motivo a dito di zinco-CNP-22 K4R):

GSSSSSSSSSGANQQGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:85 (CNP-21):

LSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:86 (CNP-20):

SKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

U001.D1.SM.69E

SEQ ID NO:87 (CNP-19):

KGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:88 (CNP-18):

GCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:89 (CNP-17):

CFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:90 (frammento di BNP-CNP-17-frammento di BNP):

SPKMVQSGCFGLKLD RIGSMSGLGCKVLR RH;

SEQ ID NO:91 (CNP-38 L1G):

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC;

SEQ ID NO:92 (Ac-CNP-37; in cui Ac = acetile):

Ac-QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC.

Si comprende che gli equivalenti delle cisteine nelle posizioni 22 e 38 della SEQ ID NO:24 sono collegati tramite un ponte disolfuro anche nelle sequenze da SEQ ID NO:2 a SEQ ID NO:92.

Più preferibilmente, il termine "CNP" si riferisce alla sequenza delle SEQ ID NI: 2, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 91 o 92. Ancora più preferibilmente, il termine "CNP" si riferisce alla sequenza delle SEQ ID NI: 23, 24, 25, 26, 38, 39, 91 o 92. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, il termine "CNP" si riferisce alla sequenza della SEQ ID NO: 24.

In un'altra forma di realizzazione preferita, il termine "CNP" si riferisce ad una sequenza della SEQ ID NO:93.

QEHPNARX₁YX₂GANX₃X₄GLSX₅GCFGLX₆LDRIGSMSGLGC,

U001.D1.SM.69E

in cui X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di K, R, P, S e Q, con la condizione che almeno uno tra X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 sia scelto dal gruppo consistente di R, P, S e Q; preferibilmente X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 sono scelti dal gruppo consistente di K e R, con la condizione che almeno uno tra X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 e X_6 sia R;

ancora più preferibilmente a una sequenza della SEQ ID NO:94

QEHPNARKYKGAN X_1X_2 GLS X_3 GCFGL X_4 LDRIGSMSGLGC,

in cui X_1, X_2, X_3 e X_4 , sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di K, R, P, S e Q, con la condizione che almeno uno tra X_1, X_2, X_3 e X_4 , sia scelto dal gruppo consistente di R, P, S e Q; preferibilmente X_1, X_2, X_3 e X_4 , sono scelti dal gruppo costituito da K e R, con la condizione che almeno uno tra X_1, X_2, X_3 e X_4 sia R;

e in misura massimamente preferibile a una sequenza della SEQ ID NO:95

QEHPNARKYKGAN X_1X_2 GLSKGCFGLKLDLDRIGSMSGLGC,

in cui X_1X_2 sono scelti dal gruppo consistente di KR, RK, KP, PK, SS, RS, SR, QK, QR, KQ, RQ, RR e QQ.

Si comprende che in tutte le sequenze di CNP fornite nella presente specificazione, gli equivalenti della cisteina nelle posizioni 22 e 38 della SEQ ID NO:24 sono collegati tramite un ponte disolfuro anche nelle sequenze da SEQ ID NO:93 a SEQ ID NO:95.

Si comprende che la presente invenzione comprende anche varianti di CNP nelle quali uno o più, fino a tutti, i radicali suscettibili di deammidazione o di una reazione simile alla deammidazione (ad esempio, isomerizzazione) possono essere convertiti ad altri radicali tramite deammidazione o una reazione simile alla

deamidazione in qualsiasi misura, fino a conversione del 100 % per radicale convertito. In alcune forme di realizzazione, la divulgazione comprende varianti di CNP in cui:

(1) uno o più, fino alla totalità, dei radicali di asparagina (Asn/N) possono essere convertiti in acido aspartico o aspartato, e/o ad acido isoaspartico o isoaspartato, tramite deamidazione in misura di fino a una conversione di circa il 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % per radicale convertito; oppure

(2) uno o più, fino alla totalità, dei radicali di glutamina (Gln/Q) possono essere convertiti ad acido glutammico o glutammato, e/o ad acido isoglutammico o isoglutammato, tramite deamidazione in misura di fino a una conversione di circa il 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % per radicale convertito; oppure

(3) uno o più, fino alla totalità, dei radicali di acido aspartico o aspartato (Asp/D) possono essere convertiti ad acido isoaspartico o isoaspartato, tramite una reazione simile a deamidazione (denominata anche come isomerizzazione) in misura di fino a una conversione di circa il 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % per radicale convertito; oppure

(4) uno o più, fino alla totalità, dei radicali di acido glutammico o glutammato (Glu/E) possono essere convertiti ad acido isoglutammico o isoglutammato, tramite una reazione simile a deamidazione (denominata anche come isomerizzazione) in misura di fino a una conversione di circa il 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % per radicale convertito; oppure

- (5) la glutammina N-terminale (se presente) può essere convertita a piroglutammato in misura di una conversione di fino a circa il 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %; oppure
- (6) una combinazione di quanto sopra.

Come usata nella presente, l'espressione "variante di polipeptide di CNP" si riferisce a un polipeptide della stessa specie che differisce da un polipeptide a carattere di CNP di riferimento. Preferibilmente, tale sequenza polipeptidica di CNP di riferimento è la sequenza della SEQ ID NO:24. Generalmente, le differenze sono limitate in modo tale che la sequenza amminoacidica del riferimento e della variante siano complessivamente molto simili e, in molte regioni, identiche. Preferibilmente, le varianti dei polipeptidi di CNP sono identiche in misura di almeno il 70 %, 80 %, 90 % o 95 % a un polipeptide a carattere di CNP di riferimento, preferibilmente il polipeptide di CNP della SEQ ID NO:24. Con l'espressione "un polipeptide avente una sequenza amminoacidica almeno, ad esempio, "identica" in misura del 95 % a una sequenza amminoacidica di riferimento", si intende che la sequenza amminoacidica del polipeptide in questione è identica alla sequenza di riferimento, ad eccezione del fatto che la sequenza polipeptidica in questione può includere fino a cinque alterazioni di amminoacidi per ogni 100 amminoacidi della sequenza amminoacidica di riferimento. Queste alterazioni della sequenza di riferimento possono presentarsi in corrispondenza delle posizioni aminoterminali (N-terminale) o carbossiterminale (C-terminale) della sequenza amminoacidica di riferimento o in qualsiasi punto tra tali posizioni terminali, interdisperse individualmente tra i radicali nella sequenza di riferimento o in uno o più gruppi contigui nell'interno

della sequenza di riferimento. La sequenza di query può essere un'intera sequenza amminoacidica della sequenza di riferimento o qualsiasi frammento specificato come descritto nella presente. Preferibilmente, la sequenza di query è la sequenza della SEQ ID NO:24.

Tali varianti del polipeptide del CNP possono essere varianti di origine naturale, come varianti alleliche naturali codificate da una delle diverse forme alternative di un CNP che occupa un dato locus su un cromosoma o un organismo, o isoforme codificate da varianti di splicing di origine naturale originate a partire da un singolo trascritto primario. In alternativa, una variante del polipeptide del CNP può essere una variante per la quale non è noto se sia presente in natura, e che può essere prodotta mediante tecnologie di mutagenesi note nella tecnica.

È noto nella tecnica che uno o più amminoacidi possono essere rimossi dall'estremità N-terminale o C-terminale di un peptide o di una proteina bioattiva senza una perdita sostanziale della funzione biologica. Tali rimozioni N- e/o C-terminali sono comprese anche esse nell'ambito del termine "variante del polipeptide del CNP".

È inoltre riconosciuto da un tecnico che vanta una normale esperienza nel ramo che alcune sequenze amminoacidiche dei polipeptidi del CNP possono essere variate senza un effetto significativo sulla struttura o sulla funzione del peptide. Tali mutanti includono delezioni, inserzioni, inversioni, ripetizioni e sostituzioni scelte secondo regole generali note nella tecnica in modo tale che esse abbiano scarso effetto sull'attività. Ad esempio, indicazioni su come effettuare sostituzioni amminoacidiche fenotipicamente silenti sono fornite in Bowie et al. (1990), Science 247:1306-1310, in cui gli autori indicano che esistono due

approcci principali per studiare la tolleranza della sequenza amminoacidica alla variazione.

Il termine "polipeptide del (o a carattere di) CNP" comprende anche tutti i polipeptidi del CNP codificati da analoghi, ortologhi e/o omologhi di specie del CNP. Come usata nella presente, l'espressione "analogo del CNP" si riferisce ai CNP di organismi diversi e non correlati che svolgono le stesse funzioni in ciascun organismo, ma che non originano da una struttura ancestrale che gli antenati degli organismi ebbero in comune. Invece, i CNP analoghi si formarono separatamente e successivamente si sono evoluti per svolgere funzioni uguali o simili. In altre parole, i polipeptidi di CNP analoghi sono polipeptidi con sequenze amminoacidiche alquanto differenti, ma che svolgono la stessa attività biologica, e precisamente la regolazione della crescita, della proliferazione e della differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento.

Come usata nella presente, l'espressione "ortologo del CNP" si riferisce al CNP all'interno di due specie diverse, le cui sequenze sono correlate tra loro attraverso un CNP omologo comune presente in una specie ancestrale, ma che si sono evolute fino a diventare diverse l'una dall'altra.

Come usata nella presente, l'espressione "omologo del CNP" si riferisce ai CNP di organismi diversi che svolgono le stesse funzioni in ciascun organismo, e che originano da una struttura ancestrale che gli antenati degli organismi ebbero in comune. In altre parole, i polipeptidi di CNP omologhi sono polipeptidi con sequenze amminoacidiche piuttosto simili, che svolgono la stessa attività biologica, e precisamente la regolazione della crescita, della proliferazione e della differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento. Preferibilmente,

gli omologhi dei polipeptidi di CNP possono essere definiti come polipeptidi presentanti identità di almeno il 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % a un polipeptide a carattere di CNP di riferimento, preferibilmente il polipeptide di CNP della SEQ ID NO:24.

Pertanto, un polipeptide di CNP secondo l'invenzione può essere, ad esempio:

(i) uno in cui almeno uno dei radicali di amminoacidi è sostituito con un radicale di amminoacido conservato o non conservato, preferibilmente un radicale di amminoacido conservato, e tale radicale di amminoacidi sostituito può essere, oppure può non essere, uno codificato dal codice genetico; e/o

(ii) uno in cui almeno uno dei radicali di amminoacidi include un gruppo sostituyente; e/o

(iii) uno in cui il polipeptide di CNP è fuso con un altro composto, come un composto per aumentare l'emivita del polipeptide (ad esempio, polietilenglicol); e/o

(iv) uno in cui ulteriori amminoacidi sono fusi al polipeptide di CNP, come un peptide della regione di fusione Fc di IgG o una sequenza leader o una sequenza secretoria o una sequenza che viene impiegata per la purificazione della forma di cui sopra del polipeptide o una sequenza preproteica.

Come usata nella presente, l'espressione "frammento di polipeptide di CNP" si riferisce a qualsiasi peptide comprendente un intervallo contiguo di una parte della sequenza amminoacidica di un polipeptide di CNP, preferibilmente il polipeptide della SEQ ID NO:24.

Più specificamente, un frammento di polipeptide di CNP comprende almeno

6, come almeno 8, almeno 10 o almeno 17 amminoacidi consecutivi di un polipeptide del CNP, più preferibilmente del polipeptide della SEQ ID NO: 24. Un frammento di polipeptide di CNP può addizionalmente essere descritto come sottogeneri di polipeptidi di CNP comprendenti almeno 6 amminoacidi, in cui "almeno 6" è definito come qualsiasi numero intero compreso nell'intervallo tra 6 e il numero intero che rappresenta l'amminoacido C-terminale di un polipeptide di CNP, preferibilmente del polipeptide della SEQ ID NO: 24. Sono ulteriormente incluse specie di frammenti di polipeptidi di CNP di almeno 6 amminoacidi di lunghezza, come descritto sopra, che sono ulteriormente specificati in termini delle loro posizioni N-terminali e C-terminali. Anche compresi nel termine "frammento di polipeptide di CNP", come singole specie, sono tutti i frammenti di polipeptidi di CNP, di almeno 6 amminoacidi di lunghezza, come descritto sopra, che possono essere specificati in modo particolare per mezzo di una posizione N-terminale e C-terminale. In altri termini, ogni combinazione di una posizione N-terminale e una posizione C-terminale che un frammento di almeno 6 radicali di amminoacidi contigui potrebbe occupare, su qualsiasi data sequenza amminoacidica di un polipeptide di CNP, preferibilmente il polipeptide CNP della SEQ ID:NO24, è inclusa nella presente invenzione.

Il termine "CNP" include anche i coniugati di poli(amminoacidi) che hanno una sequenza come quella descritta sopra, ma hanno una catena principale che comprende legami sia ammidici che non ammidici, come legami esteri, come ad esempio i depsipeptidi. I depsipeptidi sono catene di radicali amminoacidici in cui la catena principale è costituita sia da legami ammidici (peptidici), sia da legami estere. In accordo con ciò, il termine "catena laterale", come usato nella presente,

si riferisce al raggruppamento legato al carbonio α di un raggruppamento amminoacidico, se il raggruppamento amminoacidico è legato tramite legami amminici come nei polipeptidi, oppure a qualsiasi raggruppamento comprendente atomi di carbonio legato alla catena principale di un coniugato di poli(amminoacido), come ad esempio nel caso dei depsipeptidi. Preferibilmente, il termine "CNP" si riferisce a polipeptidi con una catena principale formata da legami ammidici (peptidici).

Dato che il termine CNP include le varianti, gli analoghi, gli ortologi, gli omologhi, i derivati e i frammenti di CNP sopra descritti, tutti i riferimenti a posizioni specifiche all'interno di una sequenza di riferimento includono anche le posizioni equivalenti nelle varianti, negli analoghi, negli ortologi, negli omologhi, nei derivati e nei frammenti di un raggruppamento a carattere di CNP, anche se non specificatamente menzionati.

Come usato nel presente documento, il termine "raggruppamento anulare" si riferisce alla sequenza di radicali amminoacidici consecutivi del farmaco o del raggruppamento a carattere di CNP che si trova tra due radicali di cisteina che formano un ponte disolfuro intramolecolare o tra radicali amminoacidici omologhi che sono collegati tramite un gruppo di legame chimico. Preferibilmente, il raggruppamento anulare si trova tra due radicali di cisteina che formano un ponte disolfuro intramolecolare. Queste due cisteine corrispondono alle cisteine nella posizione 22 e nella posizione 38 nella sequenza del CNP-38 (SEQ ID NO:24). In accordo con ciò, gli amminoacidi da 23 a 37 si trovano in detto raggruppamento anulare, se il farmaco o il gruppo CNP ha la sequenza di CNP-22.

Indipendentemente dalla lunghezza del raggruppamento a carattere di CNP, la sequenza del raggruppamento anulare del CNP di tipo selvatico è FGLKLDRI G SMSGLG (SEQ ID NO:96).

Come descritto sopra, il termine "CNP" si riferisce a farmaci o raggruppamenti a carattere di CNP aventi numeri diversi di amminoacidi. Il tecnico esperto nel ramo comprende che nei farmaci o raggruppamenti a carattere di CNP di lunghezze diverse le posizioni degli amminoacidi equivalenti variano e il tecnico esperto non avrà difficoltà a identificare le due cisteine che formano il ponte disolfuro o i loro due radicali amminoacidici omologhi collegati tra loro tramite un gruppo di legame chimico in versioni di CNP più lunghe, più corte e/o modificate in altro modo.

Dato che il termine CNP include le varianti, gli analoghi, gli ortologhi, gli omologhi, i derivati e i frammenti di CNP sopra descritti, il termine "raggruppamento anulare" include anche le corrispondenti varianti, analoghi, ortologhi, omologhi, derivati e frammenti della sequenza della SEQ ID NO:96. In accordo con ciò, tutti i riferimenti a posizioni specifiche nell'interno di una sequenza di riferimento includono anche le posizioni equivalenti in varianti, analoghi, ortologhi, omologhi, derivati e frammenti di un raggruppamento a carattere di CNP, anche se non esplicitamente menzionati.

Nel presente documento, il termine "micella" indica un aggregato di molecole anfifile disperse in un colloide liquido. In soluzione acquosa, una tipica micella forma un aggregato con il raggruppamento idrofilo delle molecole di tensioattivo rivolto verso il solvente circostante e il raggruppamento idrofobo della molecola di tensioattivo rivolto verso l'interno, denominata anche come

"micella in fase normale". Le "micelle inverse" hanno il raggruppamento idrofilo rivolto verso l'interno e il raggruppamento idrofobo rivolto verso il solvente circostante.

Come usato nella presente, il termine "liposoma" si riferisce a una vescicola, preferibilmente una vescicola sferica, avente almeno un doppio strato lipidico. Preferibilmente, i liposomi comprendono fosfolipidi, ancora più preferibilmente fosfatidilcolina. Il termine "liposoma" si riferisce a varie strutture e dimensioni, come, ad esempio, vescicole liposomiche multilamellari (MLV), aventi una pluralità di doppi strati lipidici concentrici con un diametro medio compreso nell'intervallo tra 100 e 1000 nm, vescicole liposomiche unilamellari piccole (SUV) aventi un doppio strato lipidico e un diametro medio compreso nell'intervallo tra 25 e 100 nm, vescicole liposomiche unilamellari grandi (LUV) aventi un doppio strato lipidico e un diametro medio di circa 1000 nm e vescicole unilamellari giganti (GUV) aventi un doppio strato lipidico e un diametro medio compreso nell'intervallo tra 1 e 100 µm. Il termine "liposoma" include anche le vescicole elastiche, come ad esempio i transferosomi e gli etosomi.

Come usato nella presente, il termine "aquasoma" si riferisce a nanoparticelle sferiche con un diametro compreso nell'intervallo tra 60 e 300 nm, che comprendono almeno tre strati di struttura autoassemblata, e precisamente un nucleo nanocristallino in fase solida rivestito con una pellicola oligomerica su cui le molecole del farmaco sono adsorbite con o senza modificazione del farmaco.

Come usato nella presente, il termine "etosoma" si riferisce a vescicole lipidiche contenenti fosfolipidi ed etanolo e/o isopropanolo in concentrazioni relativamente alte e acqua, con dimensioni che vanno da decine di nanometri a

micrometri.

Come usato nella presente, il termine "LeciPlex" si riferisce a un sistema vescicolare a base di fosfolipidi caricati positivamente che comprende PC di soia, un agente cationico e un solvente biocompatibile come PEG 300, PEG 400, monoetiletere del dietilenglicol, etere di alcol tetraidrofurfurilico del polietilenglicol o 2-pirrolidone o N-metil-2-pirrolidone.

Come usato nella presente, il termine "niosoma" si riferisce a vescicole unilamellari o multilamellari comprendenti tensioattivi non ionici.

Come usato nella presente, il termine "farmacosoma" si riferisce ad aggregati vescicolari, micellari o esagonali ultrafini costituiti da lipidi legati covalentemente a raggruppamenti biologicamente attivi.

Come usato nella presente, il termine "proniosoma" si riferisce a formulazioni secche di un vettore rivestito con tensioattivo che, dopo reidratazione e leggera agitazione, fornisce niosomi.

Come usato nella presente, il termine "polimersoma" si riferisce a una vescicola sferica artificiale comprendente una membrana formata a partire da copolimeri a blocchi sintetici anfifili, e che opzionalmente può comprendere una soluzione acquosa nel suo nucleo. Un polimersoma ha un diametro che va da 50 nm a 5 µm e maggiore. Il termine include anche i sintosomi, che sono polimersomi progettati per comprendere canali che consentono a certe specie chimiche di passare attraverso la membrana entrando nella, o uscendo fuori, dalla vescicola.

Come usato nella presente, il termine "sfingosoma" si riferisce a una vescicola a doppio strato concentrica in cui un volume acquoso è interamente

racchiuso da un doppio strato lipidico membranoso composto principalmente da sfingolipidi naturali o sintetici.

Come usato nella presente, il termine "transferosoma" si riferisce a vescicole lipidiche ultraflessibili comprendenti un nucleo acquoso, che sono formate a partire da una miscela di comuni lipidi polari e adatti lipidi a bordi attivati che facilitano la formazione di doppi strati altamente curvi che rendono il transferosoma altamente deformabile.

Come usato nella presente, il termine "ufasoma" si riferisce a una vescicola contenente acidi grassi insaturi.

Come usato nella presente, il termine "aptamero" si riferisce a una molecola oligonucleotidica o peptidica che lega una specifica molecola. Il termine "aptamero" include DNA, RNA, XNA e aptameri peptidici.

Come usato nella presente, il termine "oligonucleotide" si riferisce a un corto polimero di acido nucleico costituito da un massimo di 100 basi.

Come usato nella presente, il termine "polipeptide" si riferisce a un peptide comprendente fino a 50 monomeri a carattere di amminoacidi. Solo per i farmaci a carattere di CNP e i raggruppamenti di CNP, anche sequenze contenenti più di 50 amminoacidi saranno indicate come "polipeptide" per semplificazione.

Come usato nella presente, il termine "proteina" si riferisce a un peptide con più di 50 radicali amminoacidici. Preferibilmente, una proteina comprende al massimo 20.000 radicali amminoacidici, come al massimo 15.000 radicali amminoacidici, come al massimo 10.000 radicali amminoacidici, come al massimo 5.000 radicali amminoacidici, come al massimo 4.000 radicali amminoacidici, come al massimo 3.000 radicali amminoacidici, come al massimo

2.000 radicali amminoacidici, come al massimo 1.000 radicali amminoacidici.

Come usati nella presente, i termini "farmaco a piccola molecola" e "raggruppamento biologicamente attivo a piccola molecola" si riferiscono a farmaci e raggruppamenti biologicamente attivi che sono composti organici aventi un peso molecolare non superiore a 1 kDa, ad esempio di fino a 900 kDa.

Come usato nella presente, il termine "prodotto naturale" si riferisce a composti organici purificati isolati da fonti naturali, che sono prodotti per mezzo dei percorsi del metabolismo primario o secondario.

Come usata nella presente, l'espressione "condizioni fisiologiche" si riferisce a un tampone acquoso a pH 7,4, 37 °C.

Come usata nella presente, l'espressione "composizione farmaceutica" si riferisce a una composizione contenente uno o più ingredienti attivi, come ad esempio gli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione, e uno o più eccipienti, nonché a qualsiasi prodotto che risulti, direttamente o indirettamente, dalla combinazione, complessazione o aggregazione di due o più ingredienti della composizione, o dalla dissociazione di uno o più ingredienti, o da altri tipi di reazioni o interazioni di uno o più ingredienti. In accordo con ciò, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione comprendono qualsiasi composizione fatta miscelando uno o più agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Come usato nella presente, l'espressione "composizione liquida" si riferisce a una miscela comprendente un agonista del CNP a rilascio controllato solubile in acqua e uno o più solventi, come acqua.

Come usato nella presente, l'espressione "composizione in sospensione" si

riferisce a una miscela comprendente un agonista del CNP a rilascio controllato insolubile in acqua e uno o più solventi, come acqua.

Come usato nella presente, l'espressione "composizione secca" significa che una composizione farmaceutica è fornita in forma secca. Metodi adatti per l'essiccamento sono l'essiccamento a spruzzo e la liofilizzazione, ovvero il crioessiccamento. Tale composizione secca dell'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione presenta un contenuto residuo d'acqua massimo del 10 %, preferibilmente inferiore al 5 % e più preferibilmente inferiore al 2 %, determinato secondo Karl Fischer. Preferibilmente, la composizione farmaceutica della presente invenzione è essiccata mediante liofilizzazione.

Il termine "farmaco", come impiegato nella presente, si riferisce a una sostanza usata nel trattamento, cura, prevenzione o diagnosi di una patologia o usate per potenziare in altro modo il benessere fisico o mentale. Se un farmaco è coniugato a un altro raggruppamento, il raggruppamento del prodotto risultante che ha avuto origine dal farmaco viene designato come "raggruppamento biologicamente attivo".

Come impiegato nella presente, il termine "profarmaco" si riferisce a un raggruppamento biologicamente attivo legato reversibilmente e covalentemente a un gruppo protettore specializzato per il tramite di un raggruppamento legante formante profarmaco reversibile comprendente un legame reversibile con il raggruppamento biologicamente attivo, e in cui il gruppo protettore altera o elimina proprietà indesiderabili nella molecola progenitrice. Questo include anche il potenziamento di proprietà desiderabili nel farmaco e la soppressione di proprietà indesiderabili. Il gruppo protettore non tossico specializzato viene

designato come "veicolo". Un profarmaco rilascia il raggruppamento biologicamente attivo legato reversibilmente e covalentemente nella forma del suo farmaco corrispondente. In altre parole, un profarmaco è un coniugato comprendente un raggruppamento biologicamente attivo che è coniugato covalentemente e reversibilmente a un raggruppamento portante tramite un raggruppamento legante formante un legame reversibile del profarmaco, la quale coniugazione covalente e reversibile del raggruppamento portante alla frazione linker reversibile del profarmaco è diretta, oppure ha luogo tramite un gruppo distanziatore. Tale coniugato rilascia il raggruppamento biologicamente attivo precedentemente coniugato, nella forma di un farmaco libero.

Un "legame biodegradabile", o un "legame reversibile" è un legame che è idroliticamente degradabile, cioè suscettibile di taglio, in assenza di enzimi in condizioni fisiologiche (tampone acquoso a pH 7,4, 37 °C) con un'emivita di da un'ora a sei mesi, preferibilmente di da un'ora a quattro mesi, ancora più preferibilmente di da un'ora a tre mesi, ancora più preferibilmente di da un'ora a due mesi, ancora più preferibilmente di da un'ora a un mese. In accordo con ciò, un legame stabile è un legame che ha un'emivita in condizioni fisiologiche (tampone acquoso a pH 7,4, 37 °C) maggiore di sei mesi.

In accordo con ciò, un "raggruppamento legante reversibile del profarmaco" è un raggruppamento che è coniugato covalentemente a un raggruppamento biologicamente attivo, come un raggruppamento agonista del CNP, attraverso un legame reversibile, ed è anche coniugato covalentemente a un raggruppamento di trasporto, come -Z o -Z', in cui la coniugazione covalente a detto raggruppamento di trasporto ha luogo direttamente, oppure tramite un raggruppamento

distanziatore, come $-L^2-$. Preferibilmente, il legame tra $-Z$ o $-Z'$ e $-L^2-$ è un legame stabile.

Come usata nella presente, l'espressione "raggruppamento legante del profarmaco senza tracce" significa un raggruppamento legante ("linker") del profarmaco reversibile che, in seguito a taglio, rilascia il farmaco nella sua forma libera. Come impiegata nella presente, l'espressione "forma libera" di un farmaco significa il farmaco nella sua forma farmacologicamente attiva, non modificata.

Come impiegato nella presente, il termine "eccipiente" si riferisce a un diluente, adiuvante o veicolo con il quale l'agente terapeutico, come un farmaco o profarmaco, viene somministrato. Tali eccipienti farmaceutici possono essere liquidi sterili, come acqua e oli, inclusi gli oli di origine petrolifera, animale, vegetale o sintetica, inclusi, tuttavia non limitatamente a, olio di arachidi, olio di semi di soia, olio minerale, e olio di sesamo. L'acqua è un eccipiente preferito quando la composizione farmaceutica viene somministrata per via orale. Soluzione salina e destrosio acquoso sono eccipienti preferiti quando la composizione farmaceutica viene somministrata per via endovenosa. Soluzioni saline e destrosio acquoso e soluzioni di glicerolo sono impiegati preferibilmente come eccipienti liquidi per soluzioni iniettabili. Eccipienti farmaceutici adatti includono amido, glucosio, lattosio, saccarosio, mannitolo, trealosio, gelatina, malto, riso, farina, gesso, gel di silice, stearato di sodio, monostearato di glicerolo, talco, cloruro di sodio, latte scremato essiccato, glicerolo, glicol propilenico, acqua e etanolo. La composizione, se desiderato, può contenere anche quantità in sottordine di agenti bagnanti o emulsionanti, agenti tamponanti per la regolazione del valore del pH, come, ad esempio, acetato, succinato, tris, carbonato, fosfato,

HEPES [acido 4-(2-idrossietil)-1-piperazinetansolfonico], MES [acido 2-(N-morfolino)etansolfonico], oppure può contenere tensioattivi, come Tween, polossameri, polossammine, CHAPS, Igepal, o amminoacidi come, ad esempio, glicina, lisina o istidina. Queste composizioni farmaceutiche possono assumere la forma di soluzioni, sospensioni, emulsioni, compresse, pillole, capsule, polveri e formulazioni a rilascio protratto. La composizione farmaceutica può essere formulata nella forma di una supposta, con leganti e eccipienti tradizionali, come trigliceridi. La formulazione orale può includere eccipienti standard come qualità per uso farmaceutico di mannitolo, lattosio, amido, stearato di magnesio, sodio saccarina, cellulosa, o carbonato di magnesio. Tali composizioni conterranno una quantità terapeuticamente efficace del farmaco o del raggruppamento biologicamente attivo, insieme con una quantità adatta di eccipiente, in modo tale da fornire la forma per la corretta somministrazione al paziente. La formulazione dovrà essere adatta al modo di somministrazione.

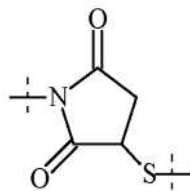
Come usato nella presente, il termine "reagente" significa un composto chimico che comprende almeno un gruppo funzionale per la reazione con il gruppo funzionale di un altro composto chimico o farmaco.

Si comprende che un farmaco comprendente un gruppo funzionale (come un'ammina primaria o secondaria o gruppo funzionale a carattere di ossidrilico) è anch'esso un reagente.

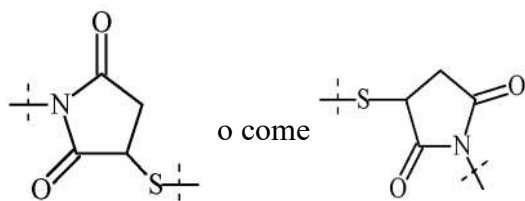
Come impiegato nella presente, il termine "raggruppamento" significa una parte di una molecola, che manca di uno o più atomi in confronto al corrispondente reagente. Se, ad esempio, un reagente della formula "H-X-H" reagisce con un altro reagente e diviene parte del prodotto di reazione, il

corrispondente raggruppamento del prodotto di reazione ha la struttura "H-X-" o "-X-", mentre ciascun "-" indica un legame a un altro raggruppamento. In accordo con ciò, un raggruppamento biologicamente attivo viene rilasciato da un profarmaco nella forma di un farmaco.

Si comprenderà che se la sequenza o struttura chimica è dotata di un gruppo di atomi, il quale gruppo di atomi è legato a due raggruppamenti o interrompe un raggruppamento, detta sequenza o struttura chimica può essere legata ai due raggruppamenti in entrambi gli orientamenti, a meno che sia esplicitamente indicato il contrario. Ad esempio, un raggruppamento "-C(O)N(R¹)-" può essere legato a due raggruppamenti o interrompere un raggruppamento come "-C(O)N(R¹)-" o come "-N(R¹)C(O)-". In maniera simile, un raggruppamento



può essere legato a due raggruppamenti, oppure può interrompere un raggruppamento, in alternativa come



Come usata nella presente, l'espressione "gruppo funzionale" significa un gruppo di atomi che possono reagire con altri gruppi di atomi. Gruppi funzionali includono, tuttavia non sono limitati a, i seguenti gruppi: acido carbossilico (-C(=O)OH), ammina primaria o secondaria (-NH₂, -NH-), maleimmide, tiolo (-SH), acido solfonico (-O(S=O)OH), carbonato, carbammato (-O(C=O)N<),

idrossile (-OH), aldeide $-(C=O)H$, chetone $-(C=O)-$, idrazina $(>N-N<)$, isocianato, isotiocianato, acido fosforico $-O(P=O)OHOH$, acido fosfonico $-O(P=O)OHH$, alogenoacetile, alogenuro alchilico, acriliole, fluoruro arilico, idrossilammina, disolfuro, solfonammidi, acido solforico, vinilsolfone, vinilchetone, diazoalcano, ossirano e aziridina.

Nel caso in cui gli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione contengono uno o più gruppi acidi o basici, l'invenzione comprende anche i loro corrispondenti sali fisiologicamente o tossicologicamente accettabili, in particolare i loro sali utilizzabili in campo farmaceutico. Pertanto, gli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione che comprendono gruppi acidi possono essere impiegati secondo l'invenzione, ad esempio, quali sali di metalli alcalini, sali di metalli alcalino terrosi o quali sali di ammonio. Esempi più precisi di questi sali includono sali di sodio, sali di potassio, sali di calcio, sali di magnesio o sali con ammoniaca o ammine organiche come, ad esempio, etilammina, etanolammina, trietanolammina o acidi amminici. Agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione che comprendono uno o più gruppi basici, cioè gruppi che possono essere protonati, possono essere presenti e possono essere impiegati secondo l'invenzione nella forma di loro sali di addizione con acidi inorganici o organici. Esempi di acidi adatti includono cloruro di idrogeno, bromuro di idrogeno, acido fosforico, acido solforico, acido nitrico, acido metansolfonico, acido p-toluensolfonico, acidi naftalendisolfonici, acido ossalico, acido acetico, acido tartarico, acido lattico, acido salicilico, acido benzoico, acido formico, acido propionico, acido pivalico, acido dietilacetico, acido malonico, acido succinico, acido pimelico, acido fumarico, acido maleico,

acido malico, acido solfamminico, acido fenilpropionico, acido gluconico, acido ascorbico, acido isonicotinico, acido citrico, acido adipico e altri acidi noti al tecnico esperto nel ramo. Per il tecnico esperto nel ramo sono noti ulteriori metodi per convertire il gruppo basico in un catione come l'alchilazione di un gruppo amminico risultante in un gruppo ammonio con carica positiva e un controione appropriato del sale. Se gli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione comprendono contemporaneamente gruppi acidi e basici, l'invenzione include anche, oltre alle forme saline menzionate, sali interni o betaine (zwitterioni). I rispettivi sali possono essere ottenuti per mezzo di metodi di comune impiego che sono noti al tecnico esperto nel ramo, ad esempio mettendo questi profarmaci a contatto con un acido organico o inorganico o una base organica o inorganica in un solvente o disperdente, oppure mediante scambio anionico o scambio cationico con altri sali. La presente invenzione include anche tutti i sali dei profarmaci della presente invenzione che, data la bassa compatibilità fisiologica, non sono direttamente adatti per impiego in prodotti farmaceutici ma che possono essere impiegati, ad esempio, quali composti intermedi per reazioni chimiche o per la preparazione di sali farmaceuticamente accettabili.

L'espressione "farmaceuticamente accettabile" significa una sostanza che non provoca danneggiamento quando sia somministrata ad un paziente, e preferibilmente significa approvato da un ente normatore come l'EMA (Europa) e/o l'FDA (US) e/o qualsiasi altro ente normatore nazionale per impiego in animali, preferibilmente per impiego nell'uomo.

Come impiegato nella presente, il termine "circa" in combinazione con un valore numerico viene impiegato per indicare un intervallo compreso

nell'intervallo tra, e includente, il valore numerico più e meno non più del 10 % di detto valore numerico, più preferibilmente non più dell'8 % di detto valore numerico, ancor più preferibilmente non più del 5 % di detto valore numerico e in misura massimamente preferibile non più del 2 % di detto valore numerico. Ad esempio, l'espressione "circa 200" è usata per indicare un intervallo compreso nell'intervallo tra, e includente, il 200 +/- 10%, cioè compreso nell'intervallo tra, e includente, 180 e 220; preferibilmente il 200 +/-8 %, cioè, compreso nell'intervallo tra, e includente, 184 e 216; ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, il 200 +/-5 %, cioè, compreso nell'intervallo tra, e includente, 190 e 210; e in misura massimamente preferibile il 200 +/-2%, cioè, compreso nell'intervallo tra, e includente, 196 e 204.

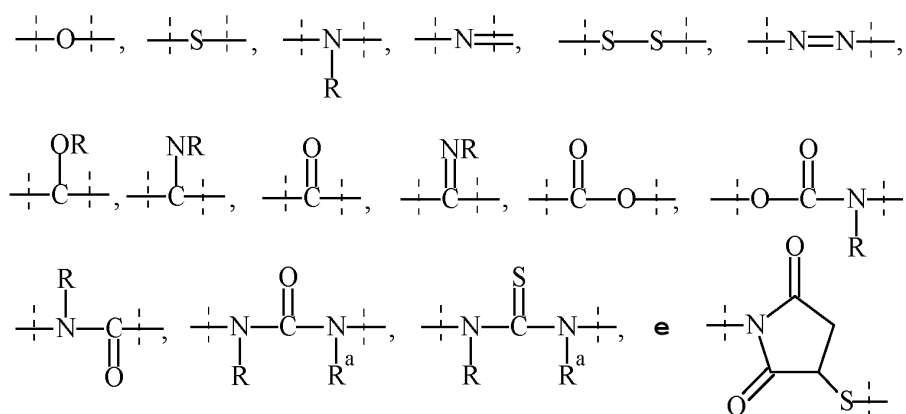
Si comprende che una percentuale indicata come "circa il 20 %" non significa "20 % +/- 10 %", cioè compreso nell'intervallo tra, e includente, il 10 e il 30 %, ma "circa il 20 %" significa compreso nell'intervallo tra il 18 e il 22 %, ovvero più e meno il 10 % del valore numerico che è 20.

Come impiegato nella presente, il termine "polimero" significa una molecola comprendente unità strutturali ripetitive, ovvero i monomeri, collegate a legami chimici in una modalità lineare, circolare, ramificata, reticolata o dendrimerica o una loro combinazione, che può essere di origine sintetica o biologica o una combinazione di entrambe. Si comprende che un polimero può comprendere anche uno o più altri gruppi e/o raggruppamenti chimici come, ad esempio, uno o più gruppi funzionali. Preferibilmente, un polimero solubile ha un peso molecolare di almeno 0,5 kDa, ad esempio un peso molecolare di almeno 1 kDa, un peso molecolare di almeno 2 kDa, un peso molecolare di almeno 3 kDa o

un peso molecolare di almeno 5 kDa. Se il polimero è solubile, esso ha preferibilmente un peso molecolare di massimo 1.000 kDa, come ad esempio di massimo 750 kDa, come ad esempio di massimo 500 kDa, come ad esempio di massimo 300 kDa, come ad esempio di massimo 200 kDa, come ad esempio di massimo 100 kDa. Si comprenderà che per polimeri insolubili, come gli idrogel, non è possibile indicare intervalli di peso molecolare significativi. Si comprende che anche una proteina è un polimero in cui gli amminoacidi sono le unità strutturali ripetitive, anche se le catene laterali di ciascun amminoacido possono essere differenti.

Come impiegato nella presente, il termine "polimerico" significa un reagente o un raggruppamento comprendente uno o più polimeri o raggruppamenti polimerici. Un reagente o raggruppamento polimerico può opzionalmente comprendere anche uno o più altri raggruppamenti, che sono preferibilmente scelti dal gruppo consistente di:

- alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀, alchinile C₂₋₅₀, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 termini, eterobicicliche di da 8 a 11 termini, fenile, naftile, indenile, indanile e tetralinile; e
- legami scelti dal gruppo comprendente



in cui

le linee tratteggiate indicano il legame al resto del raggruppamento o del reagente, e -R e -R^a sono scelti, l'uno indipendentemente dall'altro, dal gruppo consistente di -H, metile, etile, propile, butile, pentile ed esile.

Il tecnico esperto nel ramo comprende che i prodotti di polimerizzazione ottenuti da una reazione di polimerizzazione non hanno tutti lo stesso peso molecolare, ma al contrario presentano una distribuzione di peso molecolare. Di conseguenza, gli intervalli di peso molecolare, i pesi molecolari, gli intervalli di numeri di monomeri in un polimero e i numeri di monomeri in un polimero, come impiegati nella presente, si riferiscono al peso molecolare medio numerale e alla media dei numeri di monomeri, cioè alla media aritmetica del peso molecolare del polimero o del raggruppamento polimerico e alla media aritmetica dei numeri di monomeri del polimero o del raggruppamento polimerico.

In accordo con ciò, in un raggruppamento polimerico comprendente "x" unità monomeriche, qualsiasi numero intero indicato per "x" corrisponde pertanto alla media aritmetica dei numeri di monomeri. Qualsiasi intervallo di numeri interi indicato per "x" provvede l'intervallo di numeri interi entro cui è compresa la media aritmetica dei numeri di monomeri. Un valore numerico intero per "x" espresso come "circa x" significa che la media aritmetica dei numeri di monomeri rientra in un intervallo di numeri interi pari a $x \pm 10\%$, preferibilmente $x \pm 8\%$, più preferibilmente $x \pm 5\%$ e più preferibilmente $x \pm 2\%$.

Come impiegata nella presente, l'espressione "peso molecolare medio numerale" significa la media aritmetica ordinaria dei pesi molecolari dei singoli polimeri.

Come usata nella presente, l'espressione "solubile in acqua" con riferimento a un veicolo significa che quando tale veicolo è parte degli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione, almeno 1 g degli agonisti del CNP a rilascio controllato che comprendono tale veicolo solubile in acqua può essere disciolto in un litro di acqua a 20 °C per formare una soluzione omogenea. In accordo con ciò, l'espressione "solubile in acqua" con riferimento a un veicolo significa che quando tale veicolo è parte degli agonisti del CNP a rilascio controllato della presente invenzione, meno di 1 g degli agonisti del CNP a rilascio controllato che comprendono tale veicolo solubile in acqua può essere disciolto in un litro di acqua a 20 °C per formare una soluzione omogenea.

Come impiegato nella presente, il termine "idrogel" significa un reticolo polimerico idrofilo o anfifilo composto di omopolimeri o copolimeri, che è insolubile per la presenza di legami trasversali chimici covalenti. I legami trasversali provvedono la struttura a reticolo e integrità fisica.

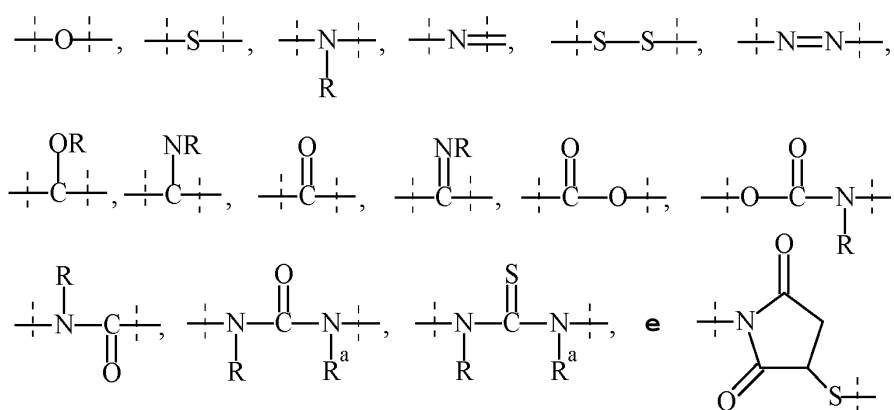
Come usato nella presente, il termine "termogelificante" significa un composto che è un liquido, o una soluzione, a bassa viscosità, avente una viscosità inferiore a 500 cps a 25 °C a una velocità di taglio di circa 0,1/secondo a una bassa temperatura, la quale bassa temperatura è compresa nell'intervallo tra circa 0 °C e circa 10 °C, ma che è un composto a viscosità più alta, inferiore a 10000 cps a 25 °C a una velocità di taglio di circa 0,1/secondo a una temperatura maggiore, che è compresa nell'intervallo tra circa 30 °C e circa 40 °C, come a circa 37 °C.

Come impiegata nella presente, l'espressione "a base di PEG" in relazione a un raggruppamento o reagente significa che detto raggruppamento o reagente comprende PEG. Preferibilmente, un raggruppamento o reagente a base di PEG

esile.

Come impiegata nella presente, l'espressione "a base di PEG, comprendente almeno l'X % di PEG" in relazione a un raggruppamento o reagente, significa che detto raggruppamento o reagente comprende almeno l'X % (in peso/peso) di unità di glicol etilenico (-CH₂CH₂O-), in cui le unità di glicol etilenico possono essere disposte a blocchi, in maniera alternata oppure possono essere distribuite in maniera casuale nell'interno del raggruppamento o reagente e preferibilmente tutte le unità di glicol etilenico di detto raggruppamento o reagente sono presenti in un blocco; la percentuale in peso rimanente del raggruppamento o reagente a base di PEG sono altri raggruppamenti preferibilmente scelti tra i seguenti raggruppamenti e legami:

- alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀, alchinile C₂₋₅₀, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 termini, eterobicicliche di da 8 a 11 termini, fenile, naftile, indenile, indanile e tetralinile; e
- legami scelti dal gruppo comprendente



in cui

le linee tratteggiate indicano il legame al resto del raggruppamento o del reagente, e -R e -R^a sono scelti, l'uno indipendentemente dall'altro,

dal gruppo consistente di -H, metile, etile, propile, butile, pentile ed esile.

L'espressione "a base di acido ialuronico comprendente almeno l'X % di acido ialuronico" viene impiegata in accordo con ciò.

Il termine "sostituito", come impiegato nella presente, significa che uno o più atomi -H di una molecola o raggruppamento sono rimpiazzati da un atomo differente o un gruppo di atomi, che vengono designati come "sostituente".

Preferibilmente, l'uno o più ulteriori sostituenti opzionali sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo costituito da alogeno, -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}), -NO₂, -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}), -T⁰, @@alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀; in cui -T⁰, alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R^{x2}, che sono uguali o diversi, e in cui C₁₋₅₀ alchile, C₂₋₅₀ alchenile e C₂₋₅₀ alchinile sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di -T⁰-, -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})- e -OC(O)N(R^{x3})-

-R^{x1}, -R^{x1a} e -R^{x1b} sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo costituito da -H, -T⁰, C₁₋₅₀ alchile, C₂₋₅₀ alchenile e C₂₋₅₀ alchinile; in cui -T⁰, alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R^{x2}, che sono uguali o diversi, e in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀

e alchilile C_{2-50} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo costituito da $-T^0-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)N(R^{x3})-$, $-S(O)_2N(R^{x3})-$, $-S(O)N(R^{x3})-$; $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{x3})$ $S(O)_2N(R^{x3a})-$, $-S-$, $-N(R^{x3})-$, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$ e $-OC(O)N(R^{x3})-$;

ciascun $-T^0-$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di da 3 a 10 termini, e eterobiccicliche di da 8 a 11 termini; in cui ciascun T^0 è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^{x2}$, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^{x2}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, $-CN$, osso ($=O$), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$

e alchile C_{1-6} ; in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono uguali o diversi;

ciascun $-R^{x3}$, $-R^{x3a}$, $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$ e $-R^{x4b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$ e alchile C_{1-6} , in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

Più preferibilmente, l'uno o più ulteriori sostituenti opzionali sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di alogeno, $-CN$, $-COOR^{x1}$, $-OR^{x1}$, $-C(O)R^{x1}$, $-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-S(O)_2R^{x1}$, $-S(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})S(O)_2N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-SR^{x1}$, $-N(R^{x1}R^{x1a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x1}$, $-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})$ $S(O)_2R^{x1a}$, $-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}$, $-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})$, $-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})$, $-T^0$, alchile C_{1-6}

10, alchenile C_{2-10} e alchinile C_{2-10} ; in cui $-T^0$, alchile C_{1-19} , alchenile C_{2-10} e alchinile C_{2-10} sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-R^{x2}$, che sono uguali o diversi, e in cui C_{1-10} alchile, C_{2-10} alchenile e C_{2-10} alchinile sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-T^0$ -, $-C(O)O$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-C(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2N(R^{x3})$ -, $-S(O)N(R^{x3})$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})$ -, $-S$ -, $-N(R^{x3})$ -, $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})$ -, $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})$ - e $-OC(O)N(R^{x3})$ -;

ciascun $-R^{x1}$, $-R^{x1a}$, $-R^{x1b}$, $-R^{x3}$ e $-R^{x3a}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, alogeno, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ;

ciascun $-T^0$ - è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di da 3 a 10 termini e eterobiccicliche di da 8 a 11 termini; in cui ciascun T^0 è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^{x2}$, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^{x2}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, $-CN$, osso ($=O$), $-COOR^{x4}$, $-OR^{x4}$, $-C(O)R^{x4}$, $-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})$, $-S(O)_2R^{x4}$, $-S(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})S(O)_2N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-SR^{x4}$, $-N(R^{x4}R^{x4a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{x4}$, $-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)_2R^{x4a}$, $-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}$, $-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})$, $-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})$ e alchile C_{1-6} ; in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono uguali o diversi;

ciascun $-R^{x4}$, $-R^{x4a}$, e $-R^{x4b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, alogeno, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ;

Ancora più preferibilmente, l'uno o più ulteriori sostituenti opzionali sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo costituito da alogeno,

$-\text{CN}$, $-\text{COOR}^{\text{x1}}$, $-\text{OR}^{\text{x1}}$, $-\text{C(O)R}^{\text{x1}}$, $-\text{C(O)N(R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$, $-\text{S(O)N(R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{x1}}$, $-\text{S(O)R}^{\text{x1}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{x1a}}\text{R}^{\text{x1b}})$, $-\text{SR}^{\text{x1}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{\text{x1}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{C(O)R}^{\text{x1a}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{x1a}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{S(O)R}^{\text{x1a}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{C(O)OR}^{\text{x1a}}$, $-\text{N(R}^{\text{x1}})\text{C(O)N(R}^{\text{x1a}}\text{R}^{\text{x1b}})$, $-\text{OC(O)N(R}^{\text{x1}}\text{R}^{\text{x1a}})$, $-\text{T}^0$, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ; in cui $-\text{T}^0$, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-\text{R}^{\text{x2}}$, che sono uguali o diversi, e in cui C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile e C_{2-6} alchinile sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-\text{T}^0$ -, $-\text{C(O)O}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{C(O)}$ -, $-\text{C(O)N(R}^{\text{x3}})$ -, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{x3}})$ -, $-\text{S(O)N(R}^{\text{x3}})$ -, $-\text{S(O)}_2$ -, $-\text{S(O)}$ -, $-\text{N(R}^{\text{x3}})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{x3a}})$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{N(R}^{\text{x3}})$ -, $-\text{OC(OR}^{\text{x3}})(\text{R}^{\text{x3a}})$ -, $-\text{N(R}^{\text{x3}})\text{C(O)N(R}^{\text{x3a}})$ - e $-\text{OC(O)N(R}^{\text{x3}})$ -;

ciascun $-\text{R}^{\text{x1}}$, $-\text{R}^{\text{x1a}}$, $-\text{R}^{\text{x1b}}$, $-\text{R}^{\text{x2}}$, $-\text{R}^{\text{x3}}$ e $-\text{R}^{\text{x3a}}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-\text{H}$, alogeno, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ;

ciascun $-\text{T}^0$ - è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di da 3 a 10 termini e eterobicicliche di da 8 a 11 termini; in cui ciascun T^0 è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-\text{R}^{\text{x2}}$, che sono lo stesso o differenti.

Preferibilmente, un massimo di 6 atomi di $-\text{H}$ di una molecola opzionalmente rimpiazzata/o sono rimpiazzati indipendentemente da un sostituito, ad esempio 5 atomi di $-\text{H}$ sono rimpiazzati, indipendentemente da un sostituito, 4 atomi di $-\text{H}$ sono rimpiazzati indipendentemente da un sostituito, 3 atomi di $-\text{H}$ sono rimpiazzati indipendentemente da un sostituito, 2 atomi di $-\text{H}$ sono rimpiazzati indipendentemente da un sostituito o 1 atomo di $-\text{H}$ è rimpiazzato da un sostituito.

Il termine "interrotto" significa che un raggruppamento è inserito tra due atomi di carbonio oppure -- se l'inserimento è in corrispondenza di una delle estremità del raggruppamento -- tra un atomo di carbonio o eteroatomo e un atomo di idrogeno, preferibilmente tra un atomo di carbonio e un atomo di idrogeno.

Come impiegato nella presente, il termine "alchile C₁₋₄", da solo o in combinazione, significa un raggruppamento alchilico a catena lineare o ramificato avente da 1 a 4 atomi di carbonio. Se presente all'estremità di una molecola, esempi di C₁₋₄ alchile a catena lineare o ramificata sono metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile e terz.-butile. Quando due raggruppamenti di una molecola sono collegati per mezzo dell'alchile C₁₋₄, allora esempi di tali gruppi alchilici C₁₋₄ sono -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di alchile C₁₋₄ può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituito come definito sopra. Opzionalmente, un alchile C₁₋₄ può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

Come impiegato nella presente, il termine "alchile C₁₋₆", da solo o in combinazione, significa un raggruppamento alchilico a catena lineare o ramificato avente da 1 a 6 atomi di carbonio. Se presenti in corrispondenza dell'estremità di una molecola, esempi di gruppi alchilici C₁₋₆ a catena lineare e ramificata sono metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, sec-butile, terz.-butile, n-pentile, 2-metilbutile, 2, 2-dimetilpropile, n-esile, 2-metilpentile, 3-metilpentile, 2,2-dimetilbutile, 2,3-dimetilbutile e 3,3-dimetilpropile. Quando due raggruppamenti di una molecola sono collegati per mezzo del gruppo alchilico C₁₋

6, allora esempi di tali gruppi alchilici C_{1-6} sono $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di alchile C_{1-6} può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituyente come definito sopra. Opzionalmente, un alchile C_{1-6} può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

In accordo con ciò, "alchile C_{1-10} ", "alchile C_{1-20} " o "alchile C_{1-50} " indica una catena alchilica avente rispettivamente da 1 a 10, da 1 a 20 o da 1 a 50 atomi di carbonio, in cui ciascun atomo di idrogeno del carbonio C_{1-10} , C_{1-20} o C_{1-50} può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituyente come definito sopra. Opzionalmente, un alchile C_{1-10} o alchile C_{1-50} può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

Come impiegato nella presente, il termine "alchenile C_{2-6} ", da solo o in combinazione, significa un raggruppamento idrocarburico a catena lineare o ramificato comprendente almeno un doppio legame carbonio-carbonio avente da 2 a 6 atomi di carbonio. Se esso è presente in corrispondenza dell'estremità di una molecola, gli esempi sono $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2-CH_3$ e $-CH=CH-CH=CH_2$. Quando due raggruppamenti di una molecola sono legati dal gruppo alchenile C_{2-6} , un esempio per tale gruppo alchenile C_{2-6} è $-CH=CH-$. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di un raggruppamento alchenilico C_{2-6} può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituyente come definito sopra. Opzionalmente, un alchenile C_{2-6} può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

In accordo con ciò, i termini "alchenile C_{2-10} ", "alchenile C_{2-20} " o "alchenile C_{2-50} ", da soli o in combinazione, significano un raggruppamento idrocarburico a

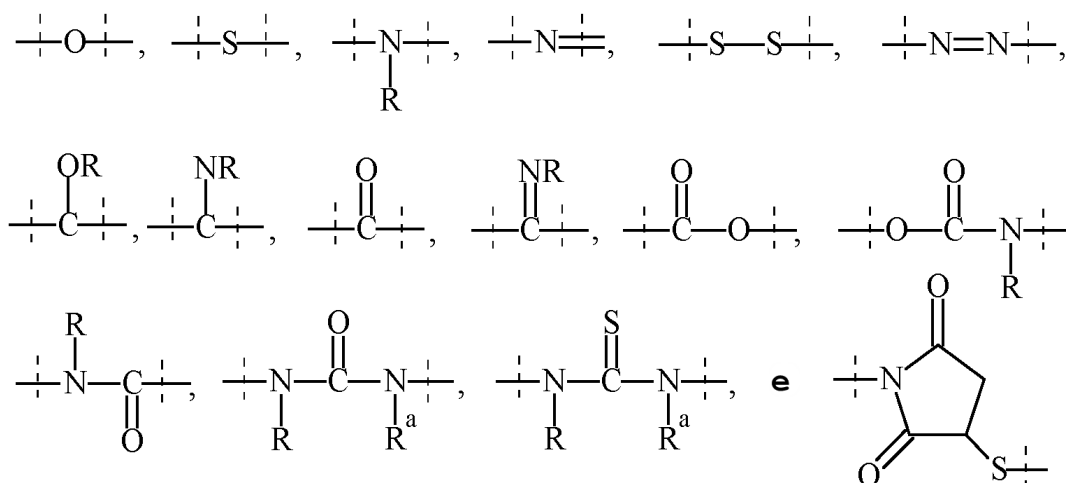
catena lineare o ramificato comprendente almeno un doppio legame carbonio-carbonio avente da 2 a 10, da 2 a 20 o da 2 a 50 atomi di carbonio. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di un raggruppamento alchenilico C₂₋₁₀, alchenilico C₂₋₂₀ o alchenilico C₂₋₅₀ può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituito come definito sopra. Opzionalmente, un alchenile C₂₋₁₀ o alchenile C₂₋₅₀ può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

Come impiegato nella presente, il termine "alchinile C₂₋₆", da solo o in combinazione, significa un raggruppamento idrocarburico a catena lineare o ramificato comprendente almeno un triplo legame carbonio-carbonio avente da 2 a 6 atomi di carbonio. Se esso è presente all'estremità di una molecola, esempi sono -C≡CH, -CH₂-C≡CH, CH₂-CH₂-C≡CH e CH₂-C≡C-CH₃. Quando due raggruppamenti di una molecola sono legati dal gruppo alchinile, allora un esempio è -C≡C-. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di un gruppo alchinilico C₂₋₆ può essere opzionalmente rimpiazzato da un sostituito come definito sopra. Opzionalmente, possono essere presenti uno o più doppi legami. Opzionalmente, un alchinile C₂₋₆ può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

In accordo con ciò, i termini "alchinile C₂₋₁₀", "alchinile C₂₋₂₀" o "alchinile C₂₋₅₀", da soli o in combinazione, significano un raggruppamento idrocarburico a catena lineare o ramificato comprendente almeno un triplo legame carbonio-carbonio avente da 2 a 10, da 2 a 20 o da 2 a 50 atomi di carbonio. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di un raggruppamento alchinilico C₂₋₁₀, alchinilico C₂₋₂₀ o alchinilico C₂₋₅₀ può essere opzionalmente rimpiazzato da un

sostituente come definito sopra. Opzionalmente, possono essere presenti uno o più doppi legami. Opzionalmente, un alchinile C₂₋₁₀, alchinile C₂₋₂₀ o alchinile C₂₋₅₀ può essere interrotto da uno o più raggruppamenti come definiti di seguito nella presente.

Come menzionato sopra, un alchile C₁₋₄, un alchile C₁₋₆, un alchile C₁₋₁₀, un alchile C₁₋₂₀, un alchile C₁₋₅₀, un alchenile C₂₋₆, un alchenile C₂₋₁₀, un alchenile C₂₋₂₀, un alchenile C₂₋₅₀, un alchinile C₂₋₆, un alchinile C₂₋₁₀, un alchenile C₂₋₂₀ o un alchinile C₂₋₅₀ possono opzionalmente essere interrotti da uno o più raggruppamenti che sono preferibilmente scelti dal gruppo consistente di



in cui

le linee tratteggiate indicano il legame al resto del raggruppamento o del reagente; e -R e -R^a sono scelti, l'uno indipendentemente dall'altro, dal gruppo consistente di -H, metile, etile, propile, butile, pentile ed esile.

Come usato nella presente, il termine "cicloalchile C₃₋₁₀" significa una catena alchilica ciclica avente da 3 a 10 atomi di carbonio, che può essere satura o insatura, ad esempio ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloesenile,

cicloptile, cicloottile, ciclonoile o ciclodecile. Ciascun atomo di idrogeno di un atomo di carbonio di cicloalchile C_{3-10} può essere rimpiazzato da un sostituito come definito sopra. Il termine "cicloalchile C_{3-10} " include anche i bicicli con legame a ponte, come il norbornano o il norbornene.

Il termine "carbopoliciclice di da 8 a 30 termini" o "carbopoliciclo di da 8 a 30 termini" indica un raggruppamento ciclico di due o più anelli con da 8 a 30 atomi anulari, in cui due anelli adiacenti condividono almeno un atomo anulare e che può contenere fino al numero massimo di doppi legami (anello aromatico o non aromatico completamente, parzialmente o insaturo). Preferibilmente, un carbopoliciclice di da 8 a 30 termini significa un raggruppamento ciclico di due, tre, quattro o cinque anelli, più preferibilmente di due, tre o quattro anelli.

Come usata nella presente, l'espressione "eterociclice di da 3 a 10 termini" o "eterociclo di da 4 a 10 termini" significa un anello con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 atomi anulari che possono contenere fino al numero massimo di doppi legami (anello aromatico o non aromatico che è completamente, parzialmente o insaturo) in cui almeno da un atomo anulare fino a 4 atomi anulari sono rimpiazzati da un eteroatomo scelto dal gruppo consistente di zolfo (inclusi $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), ossigeno e azoto (incluso $=N(O)-$) e in cui l'anello è legato al resto della molecola tramite un atomo di carbonio o di azoto. Esempi di eterocicli di da 3 a 10 termini includono, tuttavia non sono limitati a, aziridina, ossirano, tiirano, azirina, ossirene, tiirene, azetidina, ossietano, tioetano, furano, tiofene, pirrolo, pirrolina, imidazolo, imidazolina, pirazolo, pirazolina, ossazolo, ossazolina, isossazolo, isossazolina, tiazolo, tiazolina, isotiazolo, isotiazolina, tiadiazolo, tiadiazolina, tetraidrofurano, tetraidrotiofene, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina,

ossazolidina, isossazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, solfolano, pirano, diidropirano, tetraidropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazolo, triazolo, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azequina e omopiperazina. Ciascun atomo di idrogeno di un eterociclile di da 3 a 10 termini o gruppo eterociclico di da 3 a 10 termini può essere rimpiazzato da un sostituyente come definito di seguito nella presente.

Come usata nella presente, l'espressione "eterobiciclile di da 8 a 11 termini" o "eterobiciclo di da 8 a 11 termini" significa un sistema eterociclico di due anelli con da 8 a 11 atomi anulari, in cui almeno un atomo anulare è condiviso da entrambi gli anelli e che possono contenere fino al numero massimo di legami doppi (anello aromatico o non aromatico che è completamente, parzialmente o insaturo) in cui almeno da un atomo anulare fino a 6 atomi anulari sono rimpiazzati da un eteroatomo scelto dal gruppo consistente di zolfo (inclusi -S(O)-, -S(O)₂-), ossigeno e azoto (incluso =N(O)-) e in cui l'anello è legato al resto della molecola tramite un atomo di carbonio o di azoto. Esempi di un eterobiciclo di da 8 a 11 termini sono indolo, indolina, benzofurano, benzotiofene, benzossazolo, benzisossazolo, benzotiazolo, benzisotiazolo, benzimidazolo, benzimidazolina, chinolina, chinazolina, diidrochinazolina, chinolina, diidrochinolina, tetraidrochinolina, decaidrochinolina, isochinolina, decaidroisochinolina, tetraidroisochinolina, diidroisochinolina, benzazepina, purina e pteridina. L'espressione eterobiciclo di da 8 a 11 termini include anche strutture spiro di due anelli come 1,4-diossa-8-azaspiro[4.5]decano o eterocicli con legami a ponte come 8-aza-biciclo[3.2.1]ottano. Ciascun atomo di idrogeno di un carbonio di eterobiciclile di da 8 a 11 termini o di eterobiciclo di da 8 a 11 termini può essere

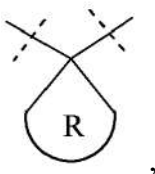
rimpiazzato da un sostituito come definito di seguito.

In maniera simile, come usata nella presente, l'espressione "eteropoliciclice di da 8 a 30 termini" o "eteropoliciclo di da 8 a 30 termini" significa un raggruppamento eterociclico di più di due anelli con da 8 a 30 atomi anulari, preferibilmente di tre, quattro o cinque anelli, in cui due anelli adiacenti condividono almeno un atomo anulare, e che possono contenere fino al numero massimo di legami doppi (anello aromatico o non aromatico che è completamente, parzialmente o in-saturo) in cui da almeno un atomo anulare fino a 10 atomi anulari sono rimpiazzati con un eteroatomo scelto dal gruppo consistente di zolfo (inclusi -S(O)-, -S(O)₂-), ossigeno e azoto (incluso =N(O)-) e in cui l'anello è legato al resto della molecola tramite un atomo di carbonio o di azoto.

Si comprende che l'espressione "la coppia R^x/R^y è congiunta insieme con l'atomo al quale essi sono legati per formare un cicloalchile C₃₋₁₀ o un eterociclice da 3 a 10 termini" in relazione a un raggruppamento della struttura

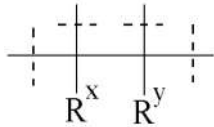


significa che R^x e R^y formano la seguente struttura:

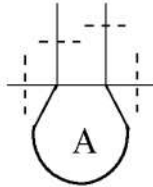


in cui R è un cicloalchile C₃₋₁₀ o un eterociclice da 3 a 10 elementi.

Si comprende anche che l'espressione "la coppia R^x/R^y è legata insieme con gli atomi a cui essi sono legati per formare un anello A" in relazione a un raggruppamento della struttura



significa che R^x e R^y formano la seguente struttura:



Come impiegato nella presente, il termine "alogeno" significa fluoro, cloro, bromo o iodio. In generale, si preferisce che alogeno sia fluoro o cloro.

In generale, il termine "comprendere" o "comprendente" comprende anche "consistere di" o "consistente di".

Preferibilmente la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende almeno 25 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP. Più preferibilmente la composizione farmaceutica comprende almeno 50 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 75 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 100 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 150 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 250 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 500 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP, come almeno 750 nmoli/ml di equivalenti di agonisti del CNP o come almeno 1 μ mole/ml di equivalenti di agonisti del CNP. Preferibilmente la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende almeno 10 μ moli/ml di equivalenti di agonisti del CNP.

Preferibilmente, una dose unitaria dell'agonista del CNP a rilascio controllato comprende almeno 5 nmoli/kg; come almeno 10 nmoli/kg, come almeno 20 nmoli/kg; come almeno 30 nmoli/kg, come almeno 40 nmoli/kg, come

almeno 50 nmoli/kg o come almeno 100 nmoli/kg. Preferibilmente, una dose unitaria dell'agonista del CNP a rilascio controllato comprende una dose non superiore a 250 μ mol/kg. Preferibilmente una dose unitaria dell'agonista del CNP a rilascio controllato comprende una dose non superiore a 250 μ mol/kg.

Preferibilmente la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 24 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 48 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 72 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 96 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 120 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 144 ore. Ancora più preferibilmente, la somministrazione di una dose unitaria della composizione farmaceutica fornisce una quantità farmaceuticamente efficace di agonista del CNP per almeno 168 ore.

Detta composizione farmaceutica comprende un agonista del CNP a rilascio controllato e almeno un eccipiente.

In una forma di realizzazione, detta composizione farmaceutica è una formulazione liquida o in sospensione. Si comprende che la composizione farmaceutica è una formulazione in sospensione se l'agonista del CNP a rilascio controllato è insolubile in acqua.

In un'altra forma di realizzazione, detta composizione farmaceutica è una formulazione secca.

Gli eccipienti impiegati nelle formulazioni parenterali possono essere suddivisi in categorie, come, ad esempio, agenti tamponanti, modificatori di isotonicità, conservanti, stabilizzanti, agenti antiadsorbimento, agenti di protezione dall'ossidazione, viscosizzanti/agenti esaltatori della viscosità o altri agenti ausiliari. Tuttavia, in alcuni casi, un eccipiente può avere funzioni doppie o triple. Preferibilmente, l'almeno un eccipiente contenuto nella composizione farmaceutica della presente invenzione è scelto dal gruppo consistente di

- (i) Agenti tamponanti: tamponi fisiologicamente tollerati per mantenere il pH in un intervallo desiderato, come fosfato di sodio, bicarbonato, succinato, istidina, citrato e acetato, solfato, nitrato, cloruro, piruvato; possono essere impiegati anche antiacidi come $Mg(OH)_2$ o $ZnCO_3$;
- (ii) Modificatori di isotonicità: allo scopo di ridurre al minimo il dolore che può derivare dal danneggiamento cellulare dovuto alle differenze di pressione osmotica in corrispondenza del deposito iniettato; il glicerolo e il cloruro di sodio sono esempi; le concentrazioni efficaci possono essere determinate tramite osmometria utilizzando un'osmolalità assunta di 285 - 315

- mOsmoli/kg per il siero;
- (iii) Conservanti e/o antimicrobici: le formulazioni parenterali multidose richiedono l'aggiunta di conservanti a una concentrazione sufficiente per ridurre al minimo il rischio di infezione dei pazienti a seguito dell'iniezione e sono stati stabiliti i corrispondenti requisiti di legge; i conservanti tipici includono m-cresolo, fenolo, metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben, clorobutanolo, alcol benzilico, nitrato fenilmercurico, tiomersale, acido sorbico, sorbato di potassio, acido benzoico, clorocresolo e cloruro di benzalconio;
- (iv) Stabilizzanti: La stabilizzazione viene conseguita potenziando le forze stabilizzanti delle proteine, mediante destabilizzazione dello stato denaturato o legando gli eccipienti direttamente alla proteina; gli stabilizzanti possono essere amminoacidi come alanina, arginina, acido aspartico, glicina, istidina, lisina, prolina, zuccheri come glucosio, saccarosio, trealosio, polioli come glicerolo, mannitolo, sorbitolo, sali come fosfato di potassio, solfato di sodio, agenti chelanti come EDTA, esafosfato, ligandi come ioni di metalli bivalenti (zinco, calcio), altri sali o molecole organiche, come derivati fenolici; in aggiunta, possono essere usati oligomeri o polimeri come ciclodestrine, destrano, dendrimeri, PEG o PVP o protamina o HSA;
- (v) Agenti antiadsorbimento: Per il rivestimento o l'adsorbimento

competitivo sulla superficie interna del contenitore della formulazione vengono impiegati principalmente tensioattivi ionici o non ionici o altre proteine o polimeri solubili; ad esempio, polossamero (Pluronic F-68), PEG dodeciletere (Brij 35), polisorbato 20 e 80, destrano, polietilenglicol, PEG-poliistidina, BSA e HSA e gelatine; la concentrazione e il tipo di eccipiente scelti dipendono dall'effetto che deve essere evitato, tuttavia tipicamente appena sopra il valore CMC (concentrazione micellare critica) si forma un monostrato di tensioattivo in corrispondenza dell'interfaccia;

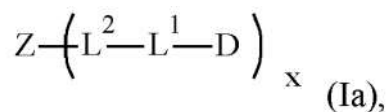
- (vi) Agenti di protezione dall'ossidazione: antiossidanti come acido ascorbico, ectoina, metionina, glutatione, monotioglicerolo, morina, polietilenimina (PEI), propil gallato e vitamina E; possono essere usati anche agenti chelanti come acido citrico, EDTA, esafosfato e acido tioglicolico;
- (vii) Viscosizzanti o esaltatori della viscosità: ritardano la sedimentazione delle particelle nel flacone e nella siringa e sono usati per facilitare la miscelazione e la risospensione delle particelle e per rendere la sospensione più facile da iniettare (ad esempio, bassa forza di azione sullo stantuffo della siringa); agenti viscosizzanti o esaltatori di viscosità adatti sono, ad esempio, viscosizzanti a carattere di carbomer come Carbopol 940, Carbopol Ultrez 10, derivati della cellulosa come idrossipropilmetilcellulosa (ipromellosa, HPMC) o

dietilamminoetilcellulosa (DEAE o DEAE-C), silicato di magnesio colloidale (Veegum) o silicato di sodio, gel di idrossiapatite, gel di fosfato tricalcico, xantani, carragenina come gomma Satia UTC 30, poli(idrossiacidi) alifatici, come poli(acido D,L- o L-lattico) (PLA) e poli(acido glicolico) (PGA) e i loro copolimeri (PLGA), terpolimeri di D,L-lattide, glicolide e caprolattone, polossameri, blocchi di poli(ossietilene) idrofili e blocchi di poli(ossipropilene) idrofobi per formare un triblocco a carattere di poli(ossietilene)-poli(ossipropilene)-poli(ossietilene) (ad esempio Pluronic®), copolimero di polietereestere, come un copolimero polietilenglicol tereftalato / polibutilen tereftalato, isobutirrato acetato di saccarosio (SAIB), destrano o derivati degli stessi, combinazioni di destrani e PEG, polidimetilsilossano, collagene, chitosano, alcol polivinilico (PVA) e derivati, polialchilimmidi, poli(acrilammide-co-diallildimetilammonio (DADMA)), polivinilpirrolidone (PVP), glicosamminoglicani (GAG) come dermatano solfato, condroitina solfato, cheratano solfato, eparina, eparano solfato, ialuronano, copolimeri triblocco ABA o a blocchi AB composti da blocchi A idrofobici, come polilattide (PLA) o poli(lattide-co-glicolide) (PLGA), e blocchi B idrofili, come polietilenglicol (PEG) o polivinilpirrolidone; tali copolimeri a blocchi, come pure i polossameri sopra menzionati possono presentare un comportamento di termogelificazione inversa

(stato fluido a temperatura ambiente per facilitare la somministrazione e stato di gel al di sopra della temperatura di transizione sol-gel a temperatura corporea dopo l'iniezione);

- viii) Agente di cospargimento o diffusione: modifica la permeabilità del tessuto connettivo attraverso l'idrolisi dei componenti della matrice extracellulare nello spazio interstiziale come, a titolo esemplificativo ma non limitativo, l'acido ialuronico, un polisaccaride trovato nello spazio intercellulare del tessuto connettivo; un agente di cospargimento come, a titolo esemplificativo ma non limitativo, la ialuronidasi diminuisce temporaneamente la viscosità della matrice extracellulare e favorisce la diffusione dei farmaci iniettati; e
- (ix) Altri agenti ausiliari: come agenti bagnanti, modificatori della viscosità, antibiotici, ialuronidasi; acidi e basi, come l'acido cloridrico e l'idrossido di sodio sono agenti ausiliari necessari per la regolazione del pH durante la produzione.

In un altro aspetto la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente un agonista del CNP a rilascio controllato per uso nel trattamento di un paziente affetto da una patologia che può essere trattata con un agonista del CNP, in cui la somministrazione dell'agonista del CNP a rilascio controllato riduce o elimina uno o più effetti collaterali associati con la somministrazione del corrispondente agonista del CNP libero in un dosaggio equivalente, in cui l'agonista del CNP è CNP, in cui l'agonista del CNP a rilascio controllato è della formula (Ia):

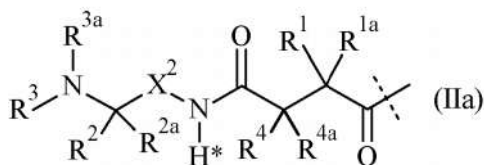


in cui

x è 1;

-D è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96;

-L¹- è un raggruppamento linker di profarmaco reversibile, che è coniugato alla catena laterale di un radicale di amminoacido del raggruppamento anulare di -D o alla catena principale del raggruppamento anulare di -D, in cui -L¹- è della formula (IIa):



in cui la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D per mezzo della formazione di un legame ammidico;

-X²- è -C(R⁸R^{8a})- o -C(R⁸R^{8a})-C(R⁹R^{9a})-;

-R¹, -R^{1a}, -R², -R^{2a}, -R⁴, -R^{4a}, -R⁸, -R^{8a}, -R⁹ e -R^{9a} sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆;

-R³ e -R^{3a} sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₆, con la condizione che nel caso in cui uno di -R³ e -R^{3a} sia, o entrambi siano, diversi da -H, essi saranno connessi all'azoto al quale sono legati tramite un atomo di carbonio ibridato sp³;

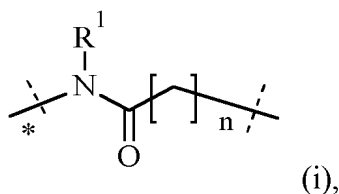
opzionalmente, una delle, o entrambe le, coppie -R^{1a}/-R^{4a} e -R^{8a}/-R^{9a}

formano un legame chimico; opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^8/-R^{8a}$ e $-R^9/-R^{9a}$ sono congiunte insieme con l'atomo al quale esse sono legate, per formare un cicloalchile C_{3-10} o un eterociclile di da 3 a 10 termini;

opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^4$, $-R^8/-R^9$ e $-R^2/-R^3$ sono congiunte insieme con gli atomi ai quali esse sono legate, per formare un anello A;

opzionalmente, $-R^3/-R^{3a}$ sono congiunti insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono legati per formare un eterociclo di da 3 a 10 termini; A è fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterociclile di da 3 a 10 termini o eterobiciclile di da 8 a 11 termini;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIa) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$; $-L^2-$ è della formula (i):



in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a $-L^1-$;

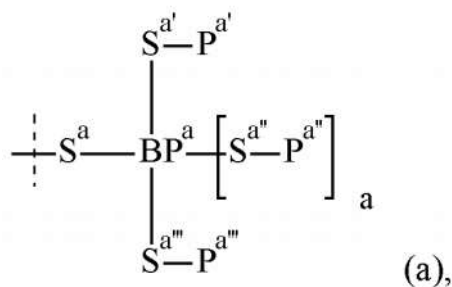
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a $-Z$;

$-R^1$ è $-H$, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile o C_{2-6} alchinile;

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18;

$-Z$ è un raggruppamento portante solubile in acqua comprendente un

raggruppamento della formula (a):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$;

BP^a è un punto di ramificazione scelto dal gruppo consistente di $-N<$, $-$

$CR<$ e $>C<$;

$-R$ è $-H$ o alchile C_{1-6} ;

a è 0 se BP^a è $-N<$ o $-CR<$ e a è 1 se BP^a è $>C<$;

$-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$ e $-S^{a'''}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, un legame chimico, oppure sono scelti dal gruppo consistente di alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} ; in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente rimpiazzati con uno o più $-R^1$, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-S(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-OC(OR^2)(R^{2a})-$, $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ e $-OC(O)N(R^2)-$;

ogni $-T-$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di

da 3 a 10 termini, eterobicyclile di da 8 a 11 termini, carbopolicyclile di da 8 a 30 termini ed eteropolicyclile di da 8 a 30 termini; in cui ciascun -T- è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^1$, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^1$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

$-P^a$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ sono indipendentemente un raggruppamento polimerico; e

in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 2 nmoli/kg di equivalenti di CNP e in cui l'uno o più effetti collaterali sono effetti collaterali cardiovascolari.

Ancora più preferibilmente l'effetto collaterale è ipotensione.

Detta patologia è scelta dal gruppo consistente di acondroplasia, ipocondroplasia, bassa statura, nanismo, osteocondrodisplasia, displasia

tanatofora, osteogenesi imperfetta, acondrogenesi, condrodiplosia punctata, acondroplasia omozigote, displasia camptomelica, ipofosfatasi letale congenita, osteogenesi imperfetta di tipo letale perinatale, sindromi da polidattilia a costole corte, condrodiplosia punctata di tipo rizomelico, displasia metafisaria di tipo Jansen, displasia spondiloepifisaria congenita, atelosteogenesi, displasia diastrofica, femore corto congenito, displasia mesomelica di tipo Langer, displasia mesomelica di tipo Nievergelt, sindrome di Robinow, sindrome di Reinhardt, acrodisostosi, disostosi periferica, displasia di Kniest, fibrocondrogenesi, sindrome di Roberts, displasia acromesomelica, micromelia, sindrome di Morquio, sindrome di Kniest, displasia metatrofica, displasia spondiloepimetafisaria, neurofibromatosi, sindrome di Legius, sindrome di LEOPARD, sindrome di Noonan, fibromatosi gengivale ereditaria, neurofibromatosi di tipo 1, sindrome di Legius, sindrome cardiofaciocardica, sindrome di Costello, deficit di SHOX, bassa statura idiopatica, deficit dell'ormone della crescita, osteoartrite, disostosi cleidocranica, craniosinostosi (ad esempio, sindrome di Muenke, sindrome di Crouzon, sindrome di Apert, sindrome di Jackson-Weiss, sindrome di Pfeiffer, o sindrome dermoscheletrica di Crouzon), brachidattilia, camptodattilia, polidattilia, sindattilia, displasia dissegmentale, encondromatosi, displasia fibrosa, esostosi multiple ereditarie, rachitismo ipofosfatemico, sindrome di Jaffe-Lichtenstein, sindrome di Marfan, sindrome di McCune-Albright, osteopetrosi o osteopoichilosi

In misura massimamente preferibile, detta patologia è acondroplasia.

Preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato viene somministrato a un mammifero, preferibilmente a un soggetto umano, con una

dose di almeno 5 nmoli/kg, come con una dose di almeno 10 nmoli/kg, come con una dose di almeno 20 nmoli/kg, come con una dose di almeno 30 nmoli/kg, come con una dose di almeno 40 nmoli/kg, come con una dose di almeno 50 nmoli/kg o come con una dose di almeno 100 nmoli/kg. Preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato sarà somministrato a un mammifero, preferibilmente a un soggetto umano, con una dose non superiore a 250 μ moli/kg.

In tutte le forme di realizzazione, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 6 ore. Preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 12 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 24 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 48 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 72 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 96 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 120 ore. Ancora più

preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 144 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 168 ore. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione rilascia almeno un agonista del CNP in condizioni fisiologiche con un'emivita di rilascio di almeno 192 ore.

L'agonista del CNP è CNP. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP comprende una molecola o un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 o SEQ ID NO:30. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP è CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 o SEQ ID NO:30. Ancora più preferibilmente, l'agonista del CNP comprende una molecola o un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24. In misura massimamente preferibile, l'agonista del CNP è un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24. È anche preferito che l'agonista del CNP sia un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20. Si preferisce anche che l'agonista del CNP sia un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21. Si preferisce anche che l'agonista del CNP sia un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22. Si preferisce anche che l'agonista del CNP sia un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22. Si preferisce anche che l'agonista del CNP sia un CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30.

In un'altra forma di realizzazione, l'agonista del CNP a rilascio controllato è solubile in acqua.

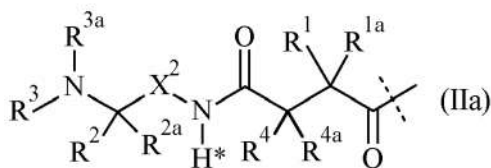
L'agonista del CNP a rilascio controllato è un profarmaco agonista del CNP della formula (Ia) con $x = 1$.

Il raggruppamento $-L^1-$ è un legante reversibile di profarmaco da cui il farmaco, cioè il CNP, viene rilasciato nella sua forma libera, cioè $-L^1-$ è un cosiddetto "linker traceless" (legante senza tracce) di profarmaco. In una divulgazione, sono noti nel settore linker di profarmaco idonei, come ad esempio i linker profarmaco reversibili divulgati in WO 2005/099768 A2, WO 2006/136586 A2, WO 2011/089216 A1 e WO 2013/024053 A1.

È inoltre divulgato $-L1-$, un linker reversibile di profarmaco come descritto in WO 2011/012722 A1, WO 2011/089214 A1, WO 2011/089215 A1, WO 2013/024052 A1 e WO 2013/160340 A1.

$-L^1-$ è legato a $-D$ tramite un legame ammidico. Si comprende che questo legame potrebbe non essere di per sé reversibile, ma che i gruppi adiacenti compresi in $-L1-$ possono renderlo reversibile.

Il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIa):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di $-D$ che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

$-X^2-$ è $-C(R^8R^{8a})-$ o $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$;

$-R^1$, $-R^{8a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ e $-R^{9a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C_{1-6} ;

$-R^3$ e $-R^{3a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C_{16} , con la condizione che nel caso in cui uno di $-R^3$ e $-R^{3a}$ sia, o entrambi siano, diversi da -H, essi saranno connessi all'azoto al quale sono legati tramite un atomo di carbonio ibridato sp^3 ;

opzionalmente, una delle, o entrambe le, coppie $-R^{1a}/-R^{4a}$, $-R^{8a}/-R^{9a}$ formano un legame chimico; opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^8/-R^{8a}$ e $-R^9/-R^{9a}$ sono congiunte insieme con l'atomo al quale esse sono legate, per formare un cicloalchile C_{3-10} o un eterociclile di da 3 a 10 termini;

opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^4$, $-R^8/-R^9$ e $-R^2/-R^3$ sono congiunte insieme con gli atomi ai quali esse sono legate, per formare un anello A;

opzionalmente, $-R^3/-R^{3a}$ sono congiunti insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono legati per formare un eterociclo di da 3 a 10 termini;

A è fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterociclile di da 3 a 10 termini o eterobiciclile di da 8 a 11 termini;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIa) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIa) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIa) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIa) non è ulteriormente sostituito.

Preferibilmente, $-R^1$ e $-R^{1a}$ della formula (IIa) sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da $-H$, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^1$ e $-R^{1a}$ della formula (IIa) è $-H$. Ancora più preferibilmente, sia $-R^1$ che $-R^{1a}$ della formula (IIa) sono $-H$.

Preferibilmente, $-R^4$ e $-R^{4a}$ della formula (IIa) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^4$ e $-R^{4a}$ della formula (IIa) è $-H$. Ancora più preferibilmente, sia $-R^4$ che $-R^{4a}$ della formula (IIa) sono $-H$.

Preferibilmente, $-X^2-$ of formula (IIa) è $-C(R^8R^{8a})-$.

Preferibilmente, $-R^8$ e $-R^{8a}$ della formula (IIa) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^8$ e $-R^{8a}$ della formula (IIa) è $-H$. Ancora più preferibilmente, sia $-R^8$ che $-R^{8a}$ della formula (IIa) sono $-H$.

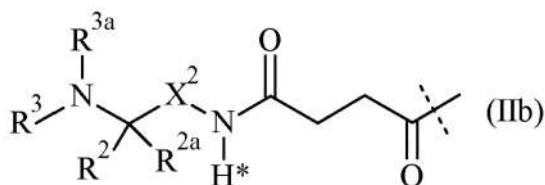
Preferibilmente, $-R^2$ e $-R^{2a}$ della formula (IIa) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^2$ e $-R^{2a}$ della formula (IIa) è $-H$. Ancora più preferibilmente, sia $-R^2$ che $-R^{2a}$ della formula (IIa) sono $-H$.

Preferibilmente, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIa) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, metile, etile, propile e butile. Ancora più preferibilmente, almeno uno di $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIa) è metile. In una

forma ugualmente preferita di realizzazione, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIa) sono entrambi $-H$. In una forma ugualmente preferita di realizzazione, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIa) sono entrambi metile.

Preferibilmente, $-R^3$ della formula (IIa) è $-H$ e $-R^{3a}$ della formula (IIa) è metile.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIb):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di $-D$ che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

$-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ e $-X^2-$ sono usati come da definizione data nella formula (IIa); e

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIb) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIb) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIb) non è ulteriormente sostituito.

Preferibilmente, $-X^2-$ della formula (IIb) è $-C(R^8R^{8a})-$.

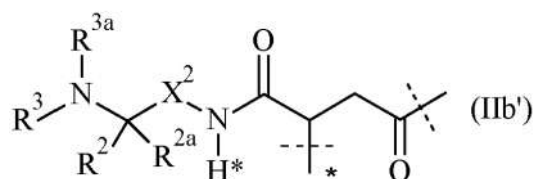
Preferibilmente, $-R^8$ e $-R^{8a}$ della formula (IIb) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^8$ e $-R^{8a}$ della formula (IIb) è -H. Ancora più preferibilmente, sia $-R^8$ che $-R^{8a}$ della formula (IIb) sono -H.

Preferibilmente, $-R^2$ e $-R^{2a}$ della formula (IIb) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di $-R^2$ e $-R^{2a}$ della formula (IIb) è -H. Ancora più preferibilmente, sia $-R^2$ che $-R^{2a}$ della formula (IIb) sono H.

Preferibilmente, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIb) sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile, etile, propile e butile. Ancora più preferibilmente, almeno uno di $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIb) è metile. In una forma ugualmente preferita di realizzazione, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIb) sono entrambi -H. In un'altra forma ugualmente preferita di realizzazione, $-R^3$ e $-R^{3a}$ della formula (IIb) sono entrambi metile.

In misura massimamente preferibile, $-R^3$ della formula (IIb) è -H e $-R^{3a}$ della formula (IIb) è metile.

Ancora più preferibilmente, il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIb'):



in cui

in cui la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento

anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L²-;

-R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} e -X²- sono usati come da definizione data nella formula (IIa); e

preferibilmente il raggruppamento -L¹- della formula (IIb') non è ulteriormente sostituito.

Preferibilmente, -X²- della formula (IIb') è -C(R⁸R^{8a})-.

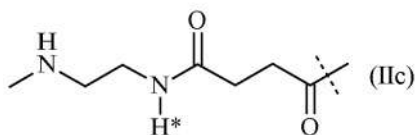
Preferibilmente, -R⁸ e -R^{8a} della formula (IIb') sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di -R⁸ e -R^{8a} della formula (IIb') è -H. Ancora più preferibilmente, sia -R⁸ che -R^{8a} della formula (IIb') sono -H.

Preferibilmente, -R² e -R^{2a} della formula (IIb') sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile ed etile. Più preferibilmente, almeno uno di -R² e -R^{2a} della formula (IIb') è -H. Ancora più preferibilmente, sia -R² che -R^{2a} della formula (IIb') sono H.

Preferibilmente, -R³ e -R^{3a} della formula (IIb') sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di -H, metile, etile, propile e butile. Ancora più preferibilmente, almeno uno di -R³ e -R^{3a} della formula (IIb') è metile. In una forma ugualmente preferita di realizzazione, -R³ e -R^{3a} della formula (IIb') sono entrambi -H. In un'altra forma ugualmente preferita di realizzazione, -R³ e -R^{3a} della formula (IIb') sono entrambi metile.

In misura massimamente preferibile, -R³ della formula (IIb') è -H e -R^{3a} della formula (IIb') è metile.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc):



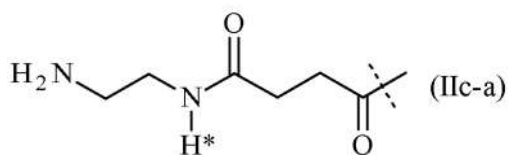
in cui la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIc) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIc) non è ulteriormente sostituito.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc-a):



in cui

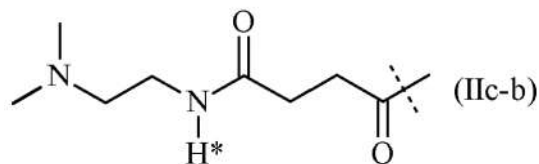
la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIc-a) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc-a) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIc-a) non è ulteriormente sostituito.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc-b):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di $-D$ che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

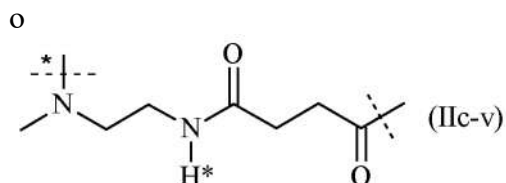
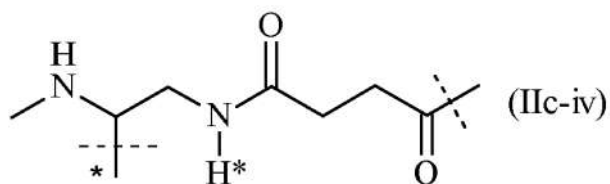
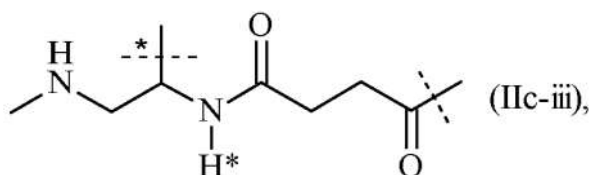
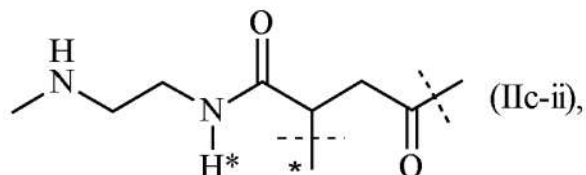
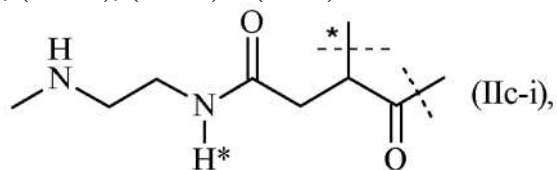
in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIc-b) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc-b) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIc-b) non è ulteriormente sostituito.

Ancora più preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc-i),

(IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) o (IIc-v):



in cui

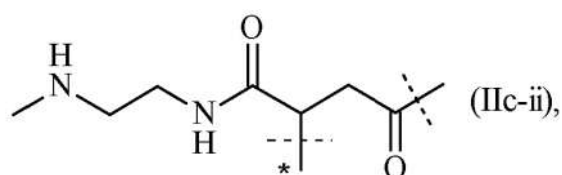
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato dall'asterisco nella formula

(IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) e (IIc-v) non venga rimpiazzato da $-L^2-Z$.

Preferibilmente il raggruppamento $-L^1-$ della formula (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv) e (IIc-v) non è ulteriormente sostituito.

In una forma particolarmente preferita di realizzazione, il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc-ii):



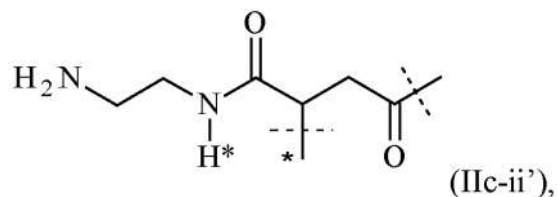
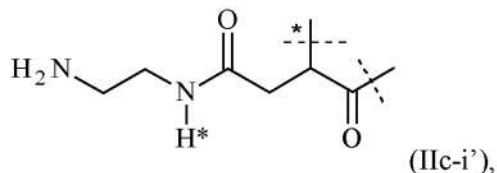
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di $-D$ che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

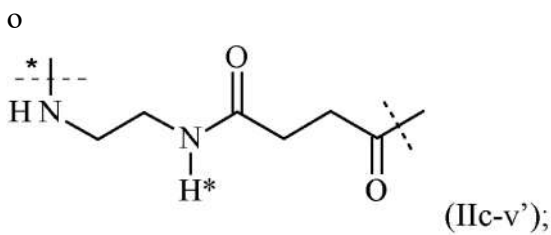
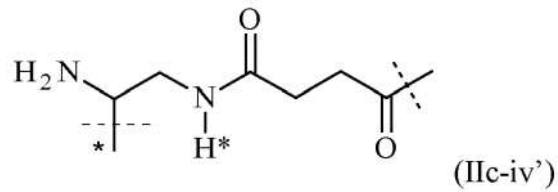
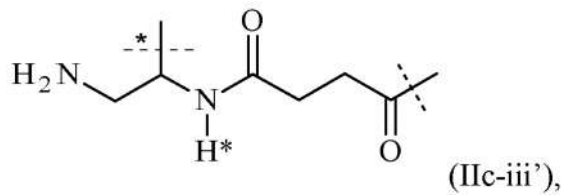
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a $-L^2-Z$;

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc-ii) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$.

In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il raggruppamento $-L^1-$ è della formula (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') o (IIc-v'):



U001.D1.SM.69E



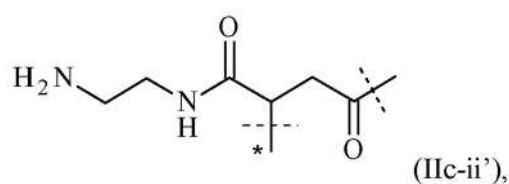
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L²-Z, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato dall'asterisco nella formula (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') e (IIc-v') non venga rimpiazzato da -L²-Z.

Preferibilmente il raggruppamento -L¹- della formula (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIc-iii'), (IIc-iv') e (IIc-v') non è ulteriormente sostituito.

In un'altra forma particolarmente preferita di realizzazione, il raggruppamento -L¹- è della formula (IIc-ii'):



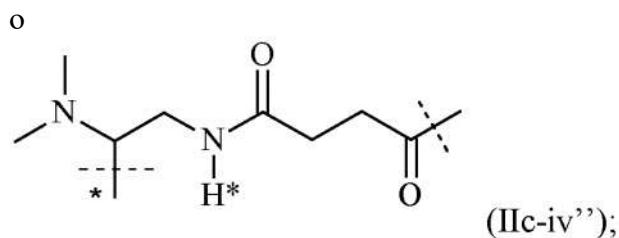
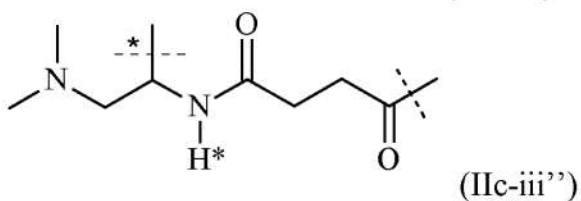
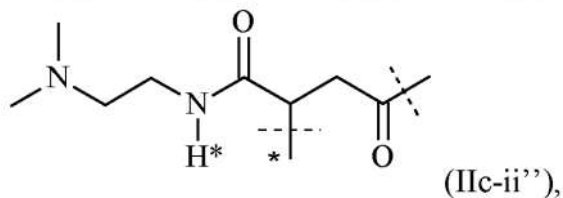
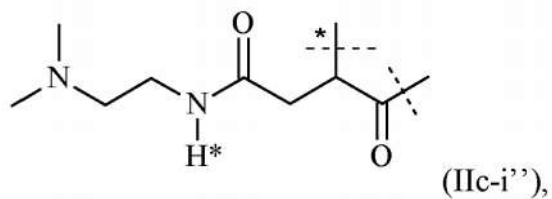
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L²-Z;

Preferibilmente -L¹- della formula (IIc-ii') è sostituito con un raggruppamento -L²-Z.

In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il raggruppamento -L¹- è della formula (IIc-i''), (IIc-ii''), (IIc-iii'') o (IIc-iv''):



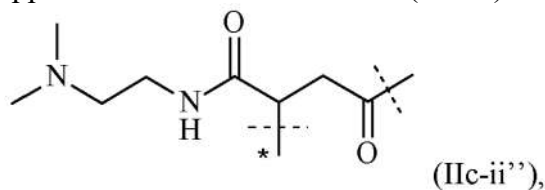
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L²-Z, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato dall'asterisco nella formula (IIc-i"), (IIc-ii"), (IIc-iii") e (IIc-iv") non venga rimpiazzato da -L²-Z.

Preferibilmente il raggruppamento -L¹- della formula (IIc-i"), (IIc-ii"), (IIc-iii") e (IIc-iv") non è ulteriormente sostituito.

In un'altra forma particolarmente preferita di realizzazione, il raggruppamento -L¹- è della formula (IIc-ii"):



in cui

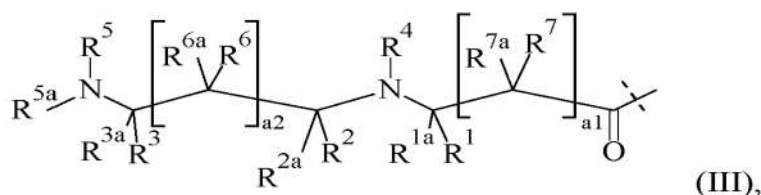
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L²-Z;

Preferibilmente -L¹- della formula (IIc-ii") è sostituito con un raggruppamento -L²-Z.

In un'altra divulgazione, -L¹- è come divulgato in WO2016/020373A1. In accordo con ciò, in un'altra forma preferita di realizzazione, il raggruppamento -

L¹- è della formula (III):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a un'ammina primaria o secondaria o a un idrossile di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP per mezzo della formazione di, rispettivamente, un legame ammidico o estere;

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$ e $-R^{3a}$ sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di $-H$, $-C(R^8R^{8a}R^{8b})$, $-C(=O)R^8$, $-C\equiv N$, $-C(=NR^8)R^{8a}$, $-CR^8(=CR^{8a}R^{8b})$, $-C\equiv CR^8$ e $-T$;

$-R^4$, $-R^5$ e $-R^{5a}$ sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di $-H$, $-C(R^9R^{9a}R^{9b})$ e $-T$;

a_1 e a_2 sono, l'uno indipendentemente dall'altro, 0 o 1;

ciascun $-R^6$, $-R^{6a}$, $-R^7$, $-R^{7a}$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^{8b}$, $-R^9$, $-R^{9a}$ e $-R^{9b}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, scelti dal gruppo consistente di $-H$, alogeno, $-CN$, $-COOR^{10}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^{10}$, $-N(R^{10})S(O)_2N(R^{10a}R^{10b})$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10}R^{10a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10})S(O)R^{10a}$, $-N(R^{10})C(O)OR^{10a}$, $-N(R^{10})C(O)N(R^{10a}R^{10b})$, $-OC(O)N(R^{10}R^{10a})$, $-T$, alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} ; in cui $-T$, alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} sono opzionalmente sostituiti con uno

o più $-R^{11}$, che sono uguali o diversi, e in cui alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-OC(OR^{12})(R^{12a})-$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})-$ e $-OC(O)N(R^{12})-$;

ciascun $-R^{10}$, $-R^{10a}$ e $-R^{10b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, $-T$, alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} ; in cui $-T$, alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-R^{11}$, che sono uguali o diversi, e in cui alchile C_{1-20} , alchenile C_{2-20} e alchinile C_{2-20} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2N(R^{12})-$, $-S(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})-$, $-S-$, $-N(R^{12})-$, $-OC(OR^{12})(R^{12a})-$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})-$ e $-OC(O)N(R^{12})-$;

ciascun $-T^0$ è scelto, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di da 3 a 10 termini e eterobicicliche di da 8 a 11 termini; in cui ciascun T^0 è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^{11}$, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^{11}$ è, l'uno indipendentemente da ciascun altro, scelto dal gruppo consistente di alogeno, $-CN$, osso ($=O$), $-COOR^{13}$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)R^{13}$, $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13}R^{13a})$, $-NO_2$, $-$

OC(O)R^{13} , $-\text{N(R}^{13})\text{C(O)R}^{13a}$, $-\text{N(R}^{13})\text{S(O)}_2\text{R}^{13a}$, $-\text{N(R}^{13})\text{S(O)R}^{13a}$, $-\text{N(R}^{13})\text{C(O)OR}^{13a}$, $-\text{N(R}^{13})\text{C(O)N(R}^{13a}\text{R}^{13b})$, $-\text{OC(O)N(R}^{13}\text{R}^{13a})$ e alchile C_{1-6} ; in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono uguali o diversi;

ciascun $-\text{R}^{12}$, $-\text{R}^{12a}$, $-\text{R}^{13}$, $-\text{R}^{13a}$ e $-\text{R}^{13b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-\text{H}$ e alchile C_{1-6} , in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

opzionalmente, una o più delle coppie $-\text{R}^1/\text{R}^{1a}$, $-\text{R}^2/\text{R}^{2a}$, $-\text{R}^3/\text{R}^{4a}$, $-\text{R}^6/\text{R}^{6a}$ e $-\text{R}^7/\text{R}^{9a}$ sono congiunte insieme con l'atomo al quale sono legate, per formare un cicloalchile C_{3-10} o un eterociclile di da 3 a 10 termini;

opzionalmente, una o più delle coppie $-\text{R}^1/\text{R}^2$, $-\text{R}^1/\text{R}^3$, $-\text{R}^1/\text{R}^4$, $-\text{R}^1/\text{R}^5$, $-\text{R}^1/\text{R}^6$, $-\text{R}^1/\text{R}^7$, $-\text{R}^2/\text{R}^3$, $-\text{R}^2/\text{R}^4$, $-\text{R}^2/\text{R}^5$, $-\text{R}^2/\text{R}^6$, $-\text{R}^2/\text{R}^7$, $-\text{R}^3/\text{R}^4$, $-\text{R}^3/\text{R}^5$, $-\text{R}^3/\text{R}^6$, $-\text{R}^3/\text{R}^7$, $-\text{R}^4/\text{R}^5$, $-\text{R}^4/\text{R}^6$, $-\text{R}^4/\text{R}^7$, $-\text{R}^5/\text{R}^6$, $-\text{R}^5/\text{R}^7$ e $-\text{R}^6/\text{R}^7$ sono congiunte insieme con gli atomi ai quali esse sono legate, per formare un anello A;

A è fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterociclile di da 3 a 10 termini o eterobiciclile di da 8 a 11 termini;

in cui $-\text{L}^1-$ è sostituito con $-\text{L}^2-\text{Z}$ o $-\text{L}^2-\text{Z}'$ e

in cui L^1 è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

$-\text{L}^2-$ è un legame chimico semplice o un distanziatore;

$-\text{Z}-$ è un veicolo solubile in acqua; e

$-\text{Z}'$ è un veicolo insolubile in acqua.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di $-\text{L}^1-$ della formula (III) sono

preferibilmente come descritti sopra.

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$.

In una forma di realizzazione $-L^1-$ della formula (III) non è ulteriormente sostituito.

Sono divulgate anche forme di realizzazione per $-L^1-$ come divulgate in EP1536334B1, WO2009/009712A1, WO2008/034122A1, WO2009/143412A2, WO2011/082368A2 e US8618124B2.

Divulgazione addizionale per $-L^1-$ include le forme di realizzazione come divulgate in US8946405B2 e US8754190B2. In accordo con ciò, un raggruppamento $-L^1-$ preferito è della formula (IV):



in cui

la linea tratteggiata indica legame a $-D$ che è un raggruppamento agonista

del CNP e in cui il legame ha luogo tramite un gruppo funzionale di $-$

D scelto dal gruppo consistente di $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ e $-\text{NH}_2$;

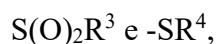
m è 0 o 1;

almeno uno di, o entrambi, $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$ sono scelti, l'uno indipendentemente

dall'altro, dal gruppo consistente di $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, arile opzionalmente

sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, alchenile opzionalmente

sostituito, alchinile opzionalmente sostituito, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, $-$



uno, e soltanto uno, di $-R^1$ e $-R^2$ è scelto dal gruppo consistente di $-H$, alchile opzionalmente sostituito, arilalchile opzionalmente sostituito ed eteroarilalchile opzionalmente sostituito;

$-R^3$ è $-H$, alchile opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito, arilalchile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito, eteroarilalchile opzionalmente sostituito, $-OR^9$ o $-N(R^9)_2$;

$-R^4$ è alchile opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito, arilalchile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito o eteroarilalchile opzionalmente sostituito;

ciascun $-R^5$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$, alchile opzionalmente sostituito, alchenilalchile opzionalmente sostituito, alchinilalchile opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito, arilalchile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito ed eteroarilalchile opzionalmente sostituito;

$-R^9$ è $-H$ o alchile opzionalmente sostituito;

$-Y-$ è assente, e $-X-$ è $-O-$ o $-S-$; oppure

$-Y-$ è $-N(Q)CH_2-$ e $-X-$ è $-O-$;

Q è alchile opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito, arilalchile opzionalmente sostituito, eteroarile opzionalmente sostituito o eteroarilalchile opzionalmente sostituito;

opzionalmente, $-R^1$ e $-R^2$ possono essere congiunti per formare un anello di da 3 a 8 elementi; e

opzionalmente, i due $-R^9$ insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono

legati formano un anello eterociclico;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$ e in cui $-L^1-$ è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

$-L^2-$ è un legame chimico semplice o un distanziatore;

$-Z$ è un veicolo solubile in acqua; e

$-Z'$ è un veicolo insolubile in acqua.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di $-L^1-$ della formula (IV) sono preferibilmente come descritti sopra.

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IV) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$.

In una forma di realizzazione $-L^1-$ della formula (IV) non è ulteriormente sostituito.

Soltanto nel contesto della formula (IV) i termini usati hanno il seguente significato:

Il termine "alchile" come qui usato include gruppi idrocarburici saturi lineari, ramificati o ciclici da 1 a 8 atomi di carbonio, o in alcune forme di realizzazione di da 1 a 6 o di da 1 a 4 atomi di carbonio.

Il termine "alcossi" include gruppi alchilici legati a ossigeno, tra cui metossi, etossi, isopropossi, ciclopropossi, ciclobutossi e simili.

Il termine "alchenile" include idrocarburi insaturi non aromatici con doppi legami carbonio-carbonio.

Il termine "alchinile" include idrocarburi insaturi non aromatici con tripli legami carbonio-carbonio.

Il termine "arile" include gruppi idrocarburici aromatici da 6 a 18 atomi di carbonio, preferibilmente di da 6 a 10 atomi di carbonio, includenti gruppi come fenile, naftile e antracenile. Il termine "eteroarile" include anelli aromatici comprendenti da 3 a 15 atomi di carbonio contenenti almeno un atomo di N, O o S, preferibilmente da 3 a 7 atomi di carbonio contenenti almeno un atomo di N, O o S, inclusi gruppi come pirrolile, piridile, pirimidinile, imidazolile, ossazolile, isossazolile, tiazolile, isotiazolile, chinolile, indolile, indenile e simili.

In alcuni casi, i raggruppamenti alchenile, alchinile, arile o eteroarile possono essere accoppiati al resto della molecola tramite un legame alchilenico. In queste circostanze, il sostituente sarà denominato come alchenilalchile, alchinilalchile, arilalchile o eteroarilalchile, a indicare che un raggruppamento alchilenico si trova tra il raggruppamento alchenile, alchinile, arile o eteroarile e la molecola a cui è accoppiato l'alchenile, l'alchinile, l'arile o l'eteroarile.

Il termine "alogeno" comprende bromo, fluoro, cloro e iodo.

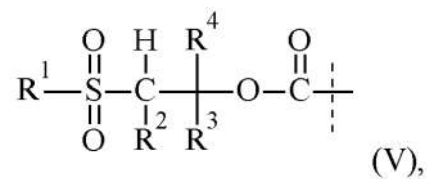
Il termine "anello eterociclico" si riferisce a un anello aromatico o non aromatico di da 4 a 8 termini comprendente da 3 a 7 atomi di carbonio e almeno un atomo di N, O o S. Esempi sono piperidinile, piperazinile, tetraidropiranile, pirrolidina e tetraidrofuranile, come pure i gruppi esemplificativi forniti per il termine "eteroarile" precedentemente nella presente.

Quando un sistema anulare è opzionalmente sostituito, i sostituenti adatti sono scelti dal gruppo consistente di alchile, alchenile, alchinile o un anello addizionale, ciascuno opzionalmente ulteriormente sostituito. I sostituenti opzionali su qualsiasi gruppo, inclusi quelli sopra menzionati, includono alogeno, nitro, ciano, -OR, -SR, -NR₂, -OCOR, -NRCOR, -COOR, -CONR₂, -SOR, -SO₂R,

U001.D1.SM.69E

-SONR₂ e -SO₂NR₂, in cui ciascun gruppo R è indipendentemente alchile, alchenile, alchinile, arile o eteroarile, oppure due gruppi R presi insieme con gli atomi i quali sono legati formano un anello.

È anche divulgata una forma di realizzazione per -L¹- come divulgata in WO2013/036857A1. In accordo con ciò, un raggruppamento -L¹- preferito è della formula (V):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -D che è un raggruppamento agonista del CNP e in cui la formazione del legame ha luogo tramite un gruppo funzionale amminico di -D;

-R¹ è un alchile C₁-C₆ lineare, ramificato o ciclico opzionalmente sostituito; arile opzionalmente sostituito; eteroarile opzionalmente sostituito; alcossi; o -NR⁵₂;

-R² è -H, alchile C₁-C₆ opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

-R³ è -H, alchile C₁-C₆ opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

-R⁴ è -H, alchile C₁-C₆ opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito o eteroarile opzionalmente sostituito;

ciascun -R⁵ è, l'uno indipendentemente dall'altro, scelto dal gruppo

costituito da -H, alchile C₁-C₆ opzionalmente sostituito, arile opzionalmente sostituito ed eteroarile opzionalmente sostituito; oppure, quando siano presi insieme, i due -R⁵ possono essere cicloalchile o cicloeteroalchile;

in cui -L¹- è sostituito con -L²-Z o -L²-Z' e in cui -L¹- è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

-L²- è un legame chimico semplice o un distanziatore;

-Z è un veicolo solubile in acqua; e

-Z' -Z' è un veicolo insolubile in acqua.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di -L¹- della formula (V) sono preferibilmente come descritti sopra.

Preferibilmente -L¹- della formula (V) è sostituito con un raggruppamento -L²-Z o -L²-Z'.

In una forma di realizzazione -L¹- della formula (V) non è ulteriormente sostituito.

Soltanto nel contesto della formula (V) i termini usati hanno il seguente significato:

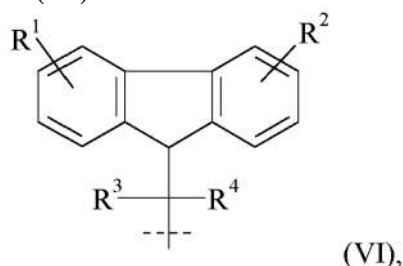
"Alchile", "alchenile" e "alchinile" includono gruppi idrocarburici lineari, ramificati o ciclici di 1-8 atomi di carbonio o 1-6 atomi di carbonio o 1-4 atomi di carbonio in cui l'alchile è un idrocarburo saturo, l'alchenile include uno o più doppi legami carbonio-carbonio e l'alchinile include uno o più tripli legami carbonio-carbonio. A meno che sia specificato altrimenti, questi contengono 1 - 6 C.

"Arole" include gruppi idrocarburici aromatici da 6 a 18 atomi di carbonio, preferibilmente di da 6 a 10 atomi di carbonio, inclusi gruppi come fenile, naftile e antracene. "Eteroarile" include anelli aromatici comprendenti da 3 a 15 atomi di carbonio contenenti almeno un atomo di N, O o S, preferibilmente da 3 a 7 atomi di carbonio contenenti almeno un atomo di N, O o S, inclusi gruppi come pirrolile, piridile, pirimidinile, imidazolile, ossazolile, isossazolile, tiazolile, isotiazolile, chinolile, indolile, indenile e simili.

Il termine "sostituito" significa un gruppo alchilico, alchenilico, alchilico, arilico o eteroarilico comprendente uno o più gruppi sostituenti al posto di uno o più atomi di idrogeno. I sostituenti possono essere generalmente scelti tra alogeno, inclusi F, Cl, Br e I; alchile inferiore, inclusi lineare, ramificato e ciclico; aloalchile inferiore, inclusi fluoroalchile, cloroalchile, bromoalchile e iodoalchile; OH; alcossi inferiore, inclusi lineare, ramificato e ciclico; SH; alchiltio inferiore, inclusi lineare, ramificato e ciclico; ammino, alchilammino, dialchilammino, silile, inclusi alchilsilile, alcossisilile e arilsilile; nitro; ciano; carbonile; acido carbossilico, estere carbossilico, ammido carbossilico, amminocarbonile; amminoacile; carbammato; urea; tiocarbammato; tiourea; chetone; solfone; solfonammide; arile, inclusi fenile, naftile e antracenile; eteroarile, inclusi eteroarili a 5 termini tra cui pirrolo, imidazolo, furano, tiofene, ossazolo, tiazolo, isoxazolo, isotiazolo, tiadiazolo, triazolo, ossadiazolo e tetrazolo, eteroarili a 6 termini inclusi piridina, pirimidina, pirazina ed eteroarili condensati inclusi benzofurano, benzotiofene, benzoxazolo, benzimidazolo, indolo, benzotiazolo, benzisossazolo e benzisotiazolo.

È anche divulgata una forma di realizzazione per -L¹- come divulgata in

US7585837B2. In accordo con ciò, un raggruppamento $-L^1-$ preferito è della formula (VI):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-D$ che è un raggruppamento agonista del CNP e in cui la formazione del legame ha luogo tramite un gruppo funzionale amminico di $-D$;

$-R^1$ e $-R^2$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di idrogeno, alchile, alcossi, alcossialchile, arile, alcarile, aralchile, alogeno, nitro, $-SO_3H$, $-SO_2NHR^5$, ammino, ammonio, carbossile, PO_3H_2 e OPO_3H_2 ;

$-R^3$, $-R^4$ e $-R^5$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di idrogeno, alchile e arile;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$ e in cui $-L^1-$ è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

$-L^2-$ è un legame chimico semplice o un distanziatore;

$-Z$ è un veicolo solubile in acqua; e

$-Z'$ $-Z'$ è un veicolo insolubile in acqua.

Sostituenti adatti per le formule (VI) sono alchile (come alchile C_{1-6}), alchenile (come alchenile C_{2-6}), alchinile (come alchinile C_{2-6}), arile (come fenile), eteroalchile, eteroalchenile, eteroalchinile, eteroarile (come eterociclo aromatico

di da 4 a 7 termini) o raggruppamenti alogeno.

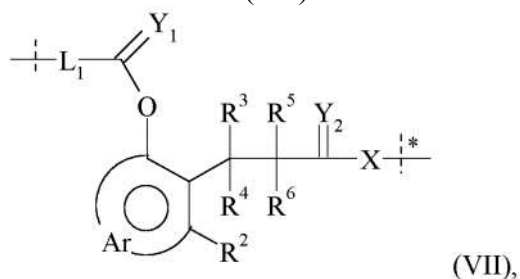
Preferibilmente $-L^1-$ della formula (IIc) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$.

In una forma di realizzazione $-L^1-$ della formula (VI) non è ulteriormente sostituito.

Soltanto nel contesto della formula (VI) i termini usati hanno il seguente significato:

I termini "alchile", "alcossi", "alcossialchile", "arile", "alcarile" e "aralchile" significano radicali alchilici di da 1 a 8, preferibilmente di da 1 a 4 atomi di carbonio, ad esempio metile, etile, propile, isopropile e butile, e radicali arilici di da 6 a 10 atomi di carbonio, ad esempio fenile e naftile. Il termine "alogeno" include bromo, fluoro, cloro e iodo.

Un'ulteriore divulgazione per $-L^1-$ include le forme di realizzazione divulgate in WO2002/089789A1. In accordo con ciò, un raggruppamento $-L^1-$ preferito è della formula (VII):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-D$ che è un raggruppamento agonista del CNP e in cui la formazione del legame ha luogo tramite un gruppo funzionale amminico di $-D$;

$-L^1-$ è un gruppo legante bifunzionale,

$=Y^1$ e $=Y^2$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di O, S e NR⁷;

$-R^2$, $-R^3$, $-R^4$, $-R^5$, $-R^6$ e $-R^7$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di idrogeno, alchili C₁₋₆, alchili C₃₋₁₂ ramificati, cicloalchili C₃₋₈, alchili C₁₋₆ sostituiti, cicloalchili C₃₋₈ sostituiti, arili, arili sostituiti, aralchili, eteroalchili C₁₋₆, eteroalchili C₁₋₆ sostituiti, alcossi C₁₋₆, fenossi ed eteroalcossi C₁₋₆;

Ar è un raggruppamento che, quando è incluso nella Formula (VII), forma un idrocarburo aromatico multisostituito o un gruppo eterociclico multisostituito;

X è un legame chimico o un raggruppamento che viene trasportato attivamente in una cellula bersaglio, un raggruppamento idrofobo o una loro combinazione,

y è 0 o 1;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$ e in cui $-L^1-$ è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

$-L^2-$ è un legame chimico semplice o un distanziatore;

$-Z$ è un veicolo solubile in acqua; e

$-Z'$ $-Z'$ è un veicolo insolubile in acqua.

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (VII) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$.

In una forma di realizzazione $-L^1-$ della formula (VII) non è ulteriormente sostituito.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di $-L^1-$ della formula (VII) sono preferibilmente come descritto precedentemente nella presente.

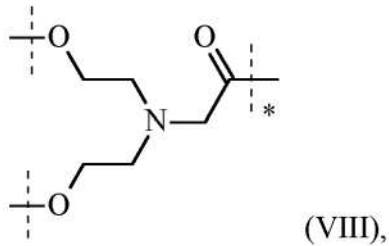
Soltanto nel contesto della formula (VII) i termini usati hanno il seguente significato:

Il termine "alchile" dovrà essere inteso come includente, ad esempio, alchili C_{1-12} lineari, ramificati, sostituiti, compresi alcossi, cicloalchili o cicloalchili sostituiti C_{3-8} .

Il termine "sostituito" dovrà essere inteso come includente l'aggiunta o la sostituzione di uno o più atomi contenuti in un gruppo funzionale o in composti con uno o più atomi diversi.

Gli alchili sostituiti includono carbossialchili, amminoalchili, dialchilammino, idrossialchili e mercaptoalchili; i cicloalchili sostituiti includono raggruppamenti come il 4-clorocicloesile; gli arili includono raggruppamenti come il naftile; gli arili sostituiti includono raggruppamenti come il 3-bromofenile; gli aralchili includono raggruppamenti come il toluile; gli eteroalchili includono raggruppamenti come l'etiltiofene; gli eteroalchili sostituiti includono raggruppamenti come il 3-metossitiofene; gli alcossi includono raggruppamenti come il metossi; e i fenossi includono raggruppamenti come il 3-nitrofenossi. Alo- dovrà essere inteso includere fluoro, cloro, iodio e bromo.

È divulgato anche $-L^1-$ comprendente una sottostruttura della formula (VIII)



in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico;

le linee tratteggiate non contrassegnate indicano il legame al resto di $-L^1-$; e

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$ e

in cui L^1 è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

$-L^2-$ è un legame chimico semplice o un distanziatore;

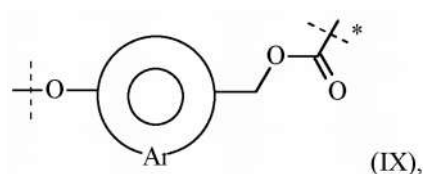
$-Z$ è un veicolo solubile in acqua; e

$-Z'$ è un veicolo insolubile in acqua.

Preferibilmente $-L^1-$ della formula (VIII) è sostituito con un raggruppamento $-L^2-Z$ o $-L^2-Z'$.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di $-L^1-$ della formula (VIII) sono preferibilmente come descritti precedentemente nella presente. In una forma di realizzazione $-L^1-$ della formula (VIII) non è ulteriormente sostituito.

È divulgato anche $-L^1-$ comprendente una sottostruttura della formula (IX)



in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame carbammato;

le linee tratteggiate non contrassegnate indicano il legame al resto di -L¹-; e

in cui

-L¹- è sostituito con -L²-Z o -L²-Z' e in cui -L¹- è opzionalmente ulteriormente sostituito;

in cui

-L²- è un legame chimico semplice o un distanziatore;

-Z è un veicolo solubile in acqua; e

-Z' -Z' è un veicolo insolubile in acqua.

Preferibilmente -L¹- della formula (IX) è sostituito con un raggruppamento -L²-Z o -L²-Z'.

Gli ulteriori sostituenti opzionali di -L¹- della formula (IX) sono preferibilmente come descritti sopra.

In una forma di realizzazione -L¹- della formula (IX) non è ulteriormente sostituito.

Preferibilmente -D della formula (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIb), (IIb'), (IIc), (IIc-i), (IIc-ii), (IIc-iii), (IIc-iv), (IIc-v), (IIc-i'), (IIc-ii'), (IIciii'), (IIc-iv'), (IIc-v'), (IIc-i''), (IIc-ii''), (IIc-iii''), (IIc-iv''), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) e (IX) è un raggruppamento a carattere di CNP. Il raggruppamento -D può essere connesso a -L¹- tramite qualsiasi gruppo funzionale di D-H ed è preferibilmente connesso a -L¹- tramite un gruppo funzionale amminico di D-H. Questo può essere il gruppo

funzionale amminico N-terminale o un gruppo funzionale amminico fornito da una catena laterale di lisina, ovvero dalle lisine in corrispondenza della posizione 9, 11, 15, 16, 20 e 26, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

Sorprendentemente è stato trovato che il legame di $-L^1-$ all'anello di un raggruppamento a carattere di CNP riduce significativamente l'affinità del profarmaco di CNP per NPR-B in confronto al legame all'N-terminale o alla parte non anulare del CNP, il che riduce l'affinità per NPR-B, a sua volta riducendo il rischio di effetti collaterali cardiovascolari, come l'ipotensione.

In accordo con ciò, $-L^1-$ è coniugato alla catena laterale di un radicale amminoacidico di detta porzione anulare di $-D$ o alla catena principale di detta porzione anulare di $-D$. Ancora più preferibilmente, $-L^1-$ è coniugato in modo covalentemente e reversibilmente alla catena laterale di un radicale amminoacidico di detta porzione anulare di $-D$. Se $-D$ è un raggruppamento a carattere di CNP con la sequenza della SEQ ID NO:24, $-L^1-$ è preferibilmente coniugato al gruppo funzionale amminico fornito dalla lisina in corrispondenza della posizione 26 del corrispondente farmaco D-H.

La frazione $-L^2-$ può essere legata a $-L^1-$ rimpiazzando qualsiasi $-H$ presente, tranne che dove sia esplicitamente escluso.

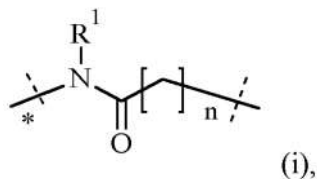
Preferibilmente, $-L^2-$ ha un peso molecolare compreso nell'intervallo tra 14 g/mole e 750 g/mole.

In una forma preferita di realizzazione, $-L^2-$ ha una lunghezza della catena da 1 a 20 atomi.

Come usata nella presente, l'espressione "lunghezza della catena" in relazione al raggruppamento $-L^2-$ si riferisce al numero di atomi di $-L^2-$ presenti

nella connessione più breve tra -L¹- e -Z.

-L²- è della formula (i)



in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L¹-;

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a -Z o -Z';

-R¹ è -H, alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆ o alchinile C₂₋₆;

n è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18; e

in cui il raggruppamento della formula (i) è opzionalmente ulteriormente sostituito.

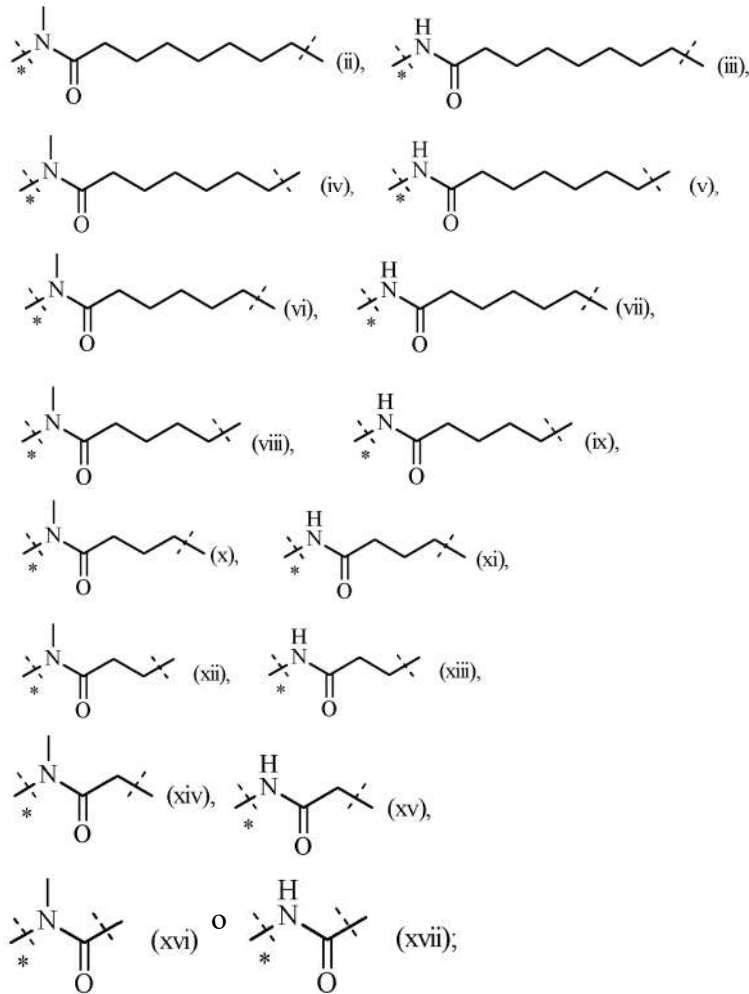
Preferibilmente -R¹ della formula (i) è -H, metile, etile, propile o butile.

Ancora più preferibilmente -R¹ della formula (i) è -H, metile, etile o propile.

Ancora più preferibilmente -R¹ della formula (i) è -H o metile. In misura massimamente preferibile -R¹ della formula (i) è metile.

Preferibilmente n della formula (i) è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Ancora più preferibilmente n della formula (i) è 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Ancora più preferibilmente n della formula (i) è 0, 1, 2 o 3. Ancora più preferibilmente n della formula (i) è 0 o 1. In misura massimamente preferibile n della formula (i) è 0.

In una forma preferita di realizzazione -L²- è



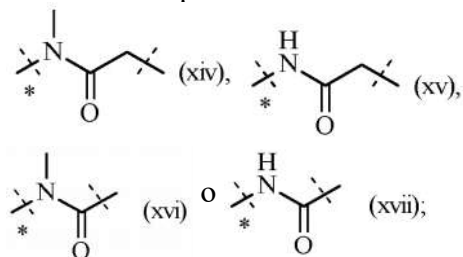
in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L¹-;

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a -Z o -Z'; e

in cui i raggruppamenti (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi) e (xvii) sono opzionalmente ulteriormente sostituiti.

In una forma preferita di realizzazione -L²-

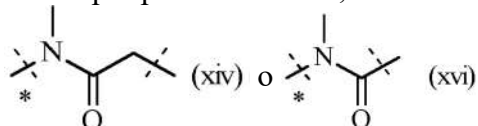


in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L¹-; e

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a -Z o -Z';

Ancor più preferibilmente, -L²- è

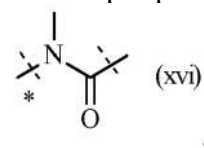


in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L¹-; e

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a -Z o -Z'.

Ancora più preferibilmente -L²- è della formula (xvi)

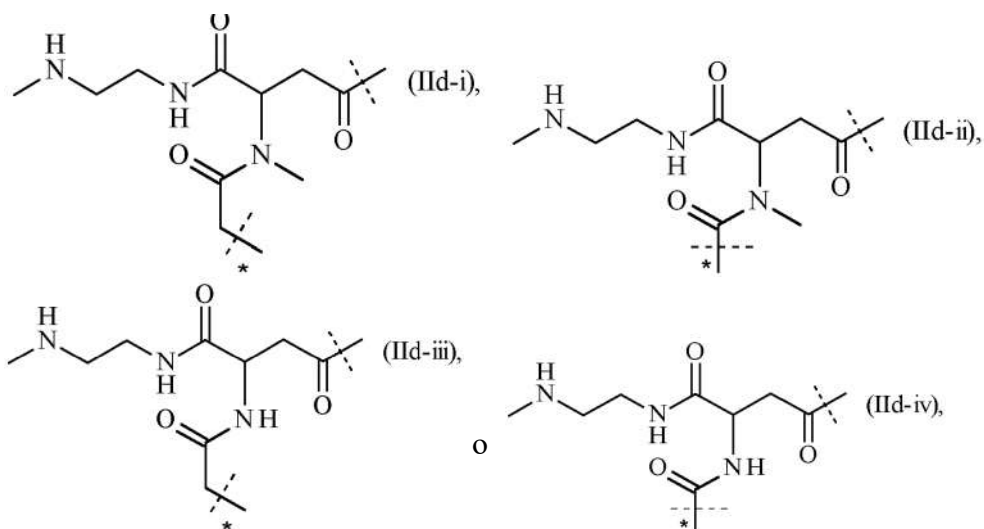


in cui

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -L¹-; e

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a -Z o -Z'.

In una forma preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è

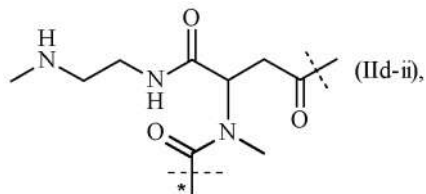


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma ancora più preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è della formula (II-d-ii)

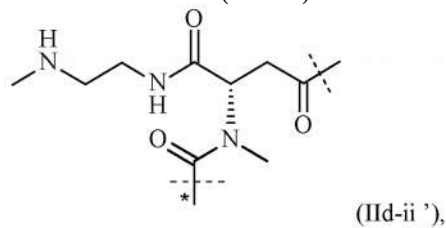


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma massimamente preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è della formula (II-d-ii')

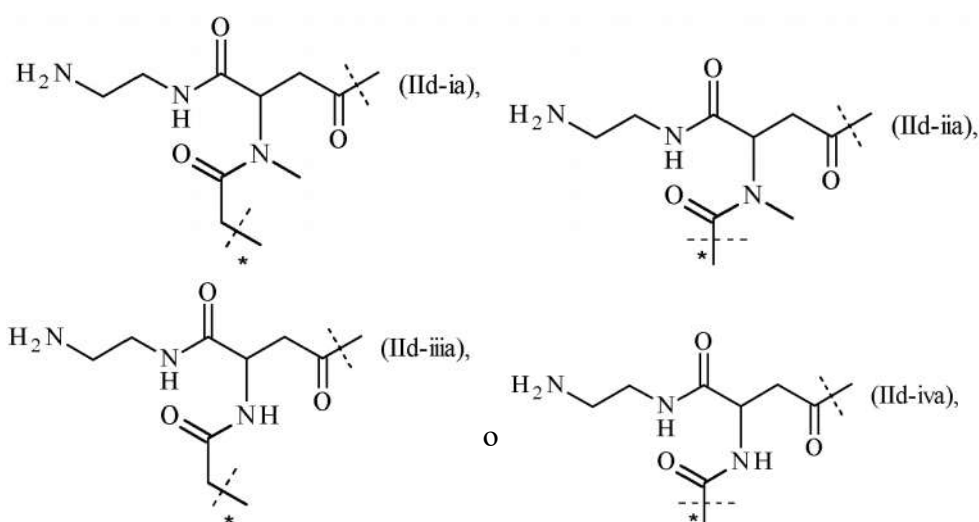


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è

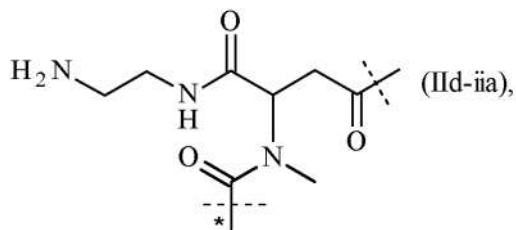


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma ancora più preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è della formula (II-d-ia)



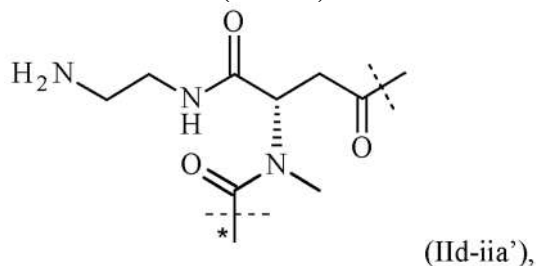
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma massimamente preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è della formula (II-d-iii')



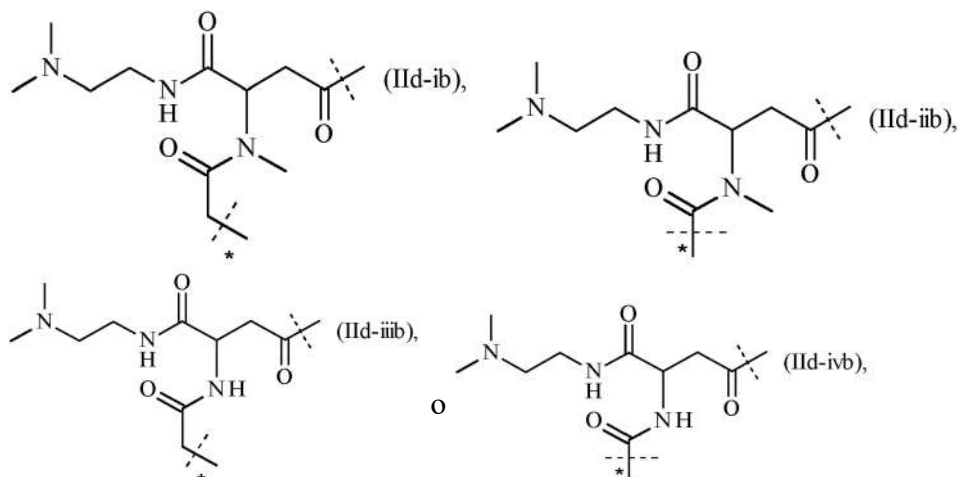
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il raggruppamento -L¹-L²- è

scelto dal gruppo consistente di



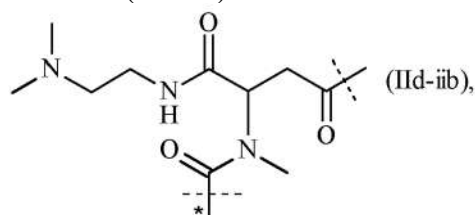
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma ancora più preferita di realizzazione il raggruppamento $-L^1-L^2-$

è della formula (II-d-iib)

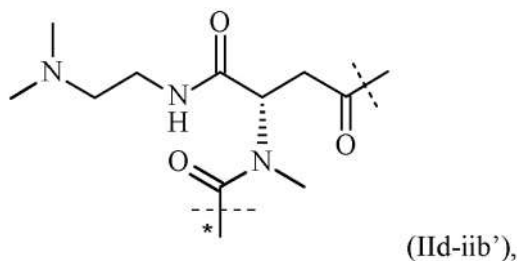


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

In una forma massimamente preferita di realizzazione il raggruppamento -L¹-L²- è della formula (II*d-iib'*)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z.

Preferibilmente, -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare compreso nell'intervallo di da 5 a 200 kDa. Ancora più preferibilmente, -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare compreso nell'intervallo tra 8 e 100 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra 10 e 80 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra 12 e 60, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra 15 e 40 in misura massimamente preferibile, -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare di circa 20 kDa. In un'altra forma ugualmente preferita di realizzazione, -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare di circa 40 kDa.

-Z della formula (Ia) comprende un polimero, preferibilmente un polimero

scelto dal gruppo costituito da 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietilossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(imminocarbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazeni), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose, idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani, destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

-Z della formula (Ia) è un polimero ramificato. In una forma di realizzazione, -Z della formula (Ia) è un polimero ramificato con uno, due, tre, quattro, cinque o sei punti di ramificazione. Preferibilmente, -Z della formula (Ia) è un polimero ramificato con uno, due o tre punti di ramificazione. In una forma di realizzazione, -Z della formula (Ia) è un polimero ramificato avente un punto di ramificazione. In una forma di realizzazione, -Z della formula (Ia) è un polimero ramificato avente due punti di ramificazione. In una forma di realizzazione, -Z

della formula (Ia) è un polimero ramificato avente tre punti di ramificazione.

Un punto di ramificazione è preferibilmente scelto dal gruppo consistente di $-N<$, $-CR<$ e $>C<$.

Preferibilmente tale raggruppamento ramificato -Z della formula (Ia) o (Ib) è a base di PEG.

In una forma di realizzazione, tale raggruppamento ramificato -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare compreso nell'intervallo tra, e includente, 5 kDa e 500 kDa, più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 10 kDa e 250 Da, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 10 kDa e 150 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 12 kDa e 100 kDa e più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 15 kDa e 80 kDa.

Preferibilmente, tale raggruppamento ramificato -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare compreso nell'intervallo tra, e includente, 5 e 80 kDa. In una forma di realizzazione il peso molecolare è di circa 10 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 20 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 30 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 40 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 50 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 60 kDa. In un'altra forma di realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 70 kDa. In un'altra forma di

realizzazione il peso molecolare di una tale frazione ramificata -Z della formula (Ia) è di circa 80 kDa. In misura massimamente preferibile, tale raggruppamento ramificato -Z della formula (Ia) ha un peso molecolare di circa 40 kDa.

I Richiedenti hanno scoperto che un legame N-terminale di una frazione -L¹-L²-Z è significativamente più efficiente per quanto riguarda la stabilità alla NEP in confronto al legame in corrispondenza di un sito interno e che il sito di legame meno efficiente per quanto riguarda la stabilità alla NEP è nella parte anulare di un raggruppamento a carattere di CNP. Tuttavia, i Richiedenti hanno sorprendentemente trovato che questo svantaggio del legame all'anello per quanto riguarda la stabilità alla NEP può essere compensato utilizzando un raggruppamento -Z ramificato con un peso molecolare di almeno 10 kDa, come almeno 12 kDa, come almeno 15 kDa, come almeno 18 kDa, come almeno 20 kDa, come almeno 24 kDa, come almeno 25 kDa, come almeno 27 kDa o come almeno 30 kDa. Preferibilmente, tale raggruppamento ramificato -Z ha un peso molecolare non superiore a 500 kDa, preferibilmente non superiore a 250 kDa, preferibilmente non superiore a 200 Da, preferibilmente non superiore a 150 kDa e in misura massimamente preferibile non superiore a 100 kDa. In misura massimamente preferibile, tale raggruppamento ramificato -Z ha un peso molecolare di circa 40 kDa. Di conseguenza, l'uso di tale raggruppamento ramificato -Z nella parte anulare del raggruppamento a carattere di CNP non solo porta a una maggiore stabilità alla NEP, ma combina una aumentata stabilità alla NEP con una riduzione del legame NPR-B associato con il legame all'anello.

Sorprendentemente, è stato trovato che anche se il raggruppamento ciclico è implicato nel legame all'NPR-C (recettore del peptide natriuretico di tipo C), il

legame di un supporto da 5 kDa al raggruppamento ciclico non ha avuto un effetto significativo sull'affinità per l'NPR-C. Inoltre, sorprendentemente, è stato trovato che un supporto da 4x 10 kDa, cioè un supporto ramificato avente quattro bracci da 10 kDa, legato al raggruppamento ciclico è più efficiente nel ridurre l'affinità per l'NPR-C rispetto a un supporto da 2x 20 kDa, cioè un supporto ramificato avente due bracci da 20 kDa, anche se il peso molecolare totale fosse lo stesso. Pertanto, è non soltanto il peso molecolare totale del supporto legato al raggruppamento ciclico, ma il particolare schema di ramificazione del supporto, che influisce sull'affinità di legame all'NPR-C.

Questa scoperta è supportata anche dall'affinità per l'NPR-C misurata con un supporto a 4 bracci da 40 kDa avente uno schema di ramificazione differente che ha mostrato ancora un'alta affinità per l'NPR-C.

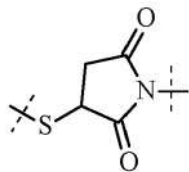
Riassumendo, sorprendentemente, è stato trovato che l'affinità per l'NPR-C può essere ridotta in maniera efficiente con un supporto multi-ramificato legato al raggruppamento ciclico avente un primo punto di ramificazione in prossimità del raggruppamento a carattere di CNP, ad esempio meno di 300 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, preferibilmente 200 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente 100 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 50 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 25 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP e, in misura massimamente preferibile, meno di 10 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP.

Ancor più preferibilmente, uno o più ulteriori punti di ramificazione sono situati entro una porzione di 500 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP,

ancor più preferibilmente 300 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 200 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 100 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 75 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 50 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP, ancor più preferibilmente meno di 40 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP e, in misura massimamente preferibilmente meno di 35 atomi dal raggruppamento a carattere di CNP.

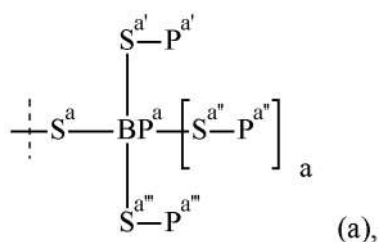
È stato inoltre scoperto che tale schema di ramificazione è vantaggioso per la stabilità in vivo del raggruppamento a carattere di CNP, ovvero la protezione contro la degradazione proteolitica. Sorprendentemente, è stato trovato che la degradazione N-terminale è stata maggiore nel caso dell'impiego di un supporto da 2x 20 kDa rispetto a un supporto da 4x 10 kDa. Analogamente, l'impiego di un supporto con 4 bracci da 40 kDa avente uno schema di ramificazione differente ha mostrato una degradazione N-terminale ancora più forte.

Preferibilmente, -Z comprende un raggruppamento



In una forma ugualmente preferita di realizzazione, -Z comprende un legame ammidico.

-Z della formula (Ia) comprende un raggruppamento della formula (a)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$ o al resto di $-Z$;

BP^a è un punto di ramificazione scelto dal gruppo consistente di $-N<$, $-CR<$ e $>C<$;

$-R$ è $-H$ o alchile C_{1-6} ;

a è 0 se BP^a è $-N<$ o $-CR<$ e n è 1 se BP^a è $>C<$;

$-S^a-$, $-S^{a'}$, $-S^{a''}$ e $-S^{a'''}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, un legame chimico, oppure sono scelti dal gruppo consistente di alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} ; in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-R^1$, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C_{1-50} , alchenile C_{2-50} e alchinile C_{2-50} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di $-T-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2N(R^2)-$, $-S(O)N(R^2)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$, $-S-$, $-N(R^2)-$, $-OC(OR^2)(R^{2a})-$, $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ e $-OC(O)N(R^2)-$;

ciascun $-T-$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterocicliche di da 3 a 10 membri, eterobicicliche di da 8 a 11 membri, carbopolicicliche di da 8 a 30 membri ed eteropolicicliche di da 8 a 30 membri; in cui ciascun $-T-$ è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più $-R^1$, che sono lo

stesso o differenti;

ciascun $-R^1$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso ($=O$), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ e alchile C_{1-6} ; in cui alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$ e alchile C_{1-6} , in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti; e

$-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ sono indipendentemente un raggruppamento polimerico.

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (a) è sostituito con uno o più sostituenti.

In una forma di realizzazione BP^a della formula (a) è $-N<$.

In un'altra forma di realizzazione BP^a della formula (a) è $-CR<$. Preferibilmente, $-R$ è $-H$. In accordo con ciò, a della formula (a) è preferibilmente 0.

In un'altra forma di realizzazione BP^a della formula (a) è $>C<$.

In una forma di realizzazione $-S^a-$ della formula (a) è un legame chimico.

In un'altra forma di realizzazione $-S^a-$ della formula (a) è alchile C_{1-10} , alchenile C_{2-10} o alchinile C_{2-10} , i quali alchile C_{1-10} , alchenile C_{2-10} o alchinile C_{2-10} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, -

$S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ e $-OC(O)N(R^4)-$; in cui $-R^4$ e $-R^{4a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da $-H$, metile, etile, propile e butile. Preferibilmente $-S^a-$ della formula (a) è metile, etile, propile o butile, che sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di $-O-$, $-C(O)-$ e $-C(O)N(R^4)-$.

In una forma di realizzazione $-S^{a'}$ - della formula (a) è un legame chimico.

In un'altra forma di realizzazione $-S^{a''}$ - della formula (a) è alchile C_{1-10} , alchenile C_{2-10} o alchinile C_{2-10} , i quali alchile C_{1-10} , alchenile C_{2-10} o alchinile C_{2-10} sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ e $-OC(O)N(R^4)-$; in cui $-R^4$ e $-R^{4a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da $-H$, metile, etile, propile e butile. Preferibilmente $-S^{a''}$ - della formula (a) è metile, etile, propile o butile, che sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di $-O-$, $-C(O)-$ e $-C(O)N(R^4)-$.

In una forma di realizzazione $-S^{a''}$ - della formula (a) è un legame chimico.

In un'altra forma di realizzazione $-S^a-$ della formula (a) è alchile C_{1-10} , alchenile C_{2-10} o alchinile C_{2-10} , i quali alchile C_{1-10} , alchenile o alchinile sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-S(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-OC(OR^4)(R^{4a})-$, $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ e $-OC(O)N(R^4)-$; in cui $-R^4$ e $-R^{4a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo

costituito da -H, metile, etile, propile e butile. Preferibilmente -S^{am}- della formula (a) è metile, etile, propile o butile, che sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di -O-, -C(O)- e -C(O)N(R⁴)-

In una forma di realizzazione -S^{am}- della formula (a) è un legame chimico.

In un'altra forma di realizzazione -S^{am}- della formula (a) è alchile C₁₋₁₀, alchenile o alchinile, i quali alchile C₁₋₁₀, alchenile o alchinile sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R⁴)-, -S(O)₂N(R⁴)-, -S(O)N(R⁴)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-, -S-, -N(R⁴)-, -OC(OR⁴)(R^{4a})-, -N(R⁴)C(O)N(R^{4a})- e -OC(O)N(R⁴)-; in cui -R⁴ e -R^{4a} sono scelti indipendentemente dal gruppo costituito da -H, metile, etile, propile e butile. Preferibilmente -S^{am}- della formula (a) è metile, etile, propile o butile, che sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi chimici scelti dal gruppo consistente di -O-, -C(O)- e -C(O)N(R⁴)-

Preferibilmente, -P^a, -P^{am} e -P^{am} della formula (a) comprendono indipendentemente un polimero scelto dal gruppo consistente di 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietil-ossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(imminocarbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi

lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazeni), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose, idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani, destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

Preferibilmente, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno indipendentemente un peso molecolare compreso nell'intervallo tra, e includente, 5 kDa e 50 kDa, più preferibilmente hanno un peso molecolare compreso nell'intervallo tra, e includente, 5 kDa e 40 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 7,5 kDa e 35 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 7,5 e 30 kDa, ancora più preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 10 e 30 kDa.

In una forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un peso molecolare di circa 5 kDa.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un peso molecolare di circa 7,5 kDa.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un peso molecolare di circa 10 kDa.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un peso molecolare di circa 12,5 kDa.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un

peso molecolare di circa 15 kDa.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) hanno un peso molecolare di circa 20 kDa.

Più preferibilmente, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) comprendono indipendentemente una frazione basata su PEG. Ancora più preferibilmente, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) comprendono indipendentemente un raggruppamento a base di PEG comprendente almeno il 20 % di PEG, ancora più preferibilmente almeno il 30 %, ancora più preferibilmente almeno il 40 % di PEG, ancora più preferibilmente almeno il 50 % di PEG, ancora più preferibilmente almeno il 60 % di PEG, ancora più preferibilmente almeno il 70 % di PEG, ancora più preferibilmente almeno l'80 % di PEG e in misura massimamente preferibile almeno il 90 % di PEG.

In una forma di realizzazione ugualmente preferita, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) comprendono indipendentemente un raggruppamento proteico, più preferibilmente un raggruppamento proteico ad avvolgimento casuale e più preferibilmente un raggruppamento proteico ad avvolgimento casuale scelto dal gruppo consistente dei raggruppamenti a carattere di PA, PAS, PAG, PG e XTEN.

In una forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) sono un raggruppamento a carattere di PA.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) sono un raggruppamento a carattere di PAS.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) sono un raggruppamento a carattere di PAG.

In un'altra forma di realizzazione $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ della formula (a) sono un

raggruppamento a carattere di PG.

In un'altra forma di realizzazione -P^{a*}, -P^{a''} e -P^{a'''} della formula (a) sono un raggruppamento a carattere di XTEN.

In una forma di realizzazione, -Z comprende un raggruppamento della formula (a).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende due raggruppamenti della formula (a).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende tre raggruppamenti della formula (a).

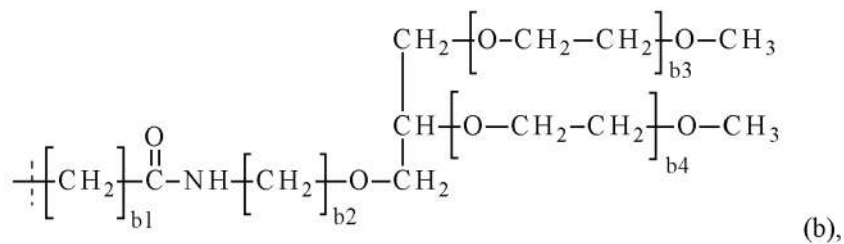
In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende quattro raggruppamenti della formula (a).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende cinque raggruppamenti della formula (a).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende sei raggruppamenti della formula (a).

In una forma preferita di realizzazione, -Z comprende due raggruppamenti della formula (a).

In una forma preferita di realizzazione, -Z comprende un raggruppamento della formula (b)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2$ - o al resto di $-Z$;

b_1 è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

b_2 è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

b_3 è un numero intero compreso nell'intervallo tra, e includente, 150 e 1000;
preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 150 e 500; e in
misura massimamente preferibile compreso nell'intervallo tra, e includente,
200 e 460; e

b_4 è un numero intero compreso nell'intervallo tra, e includente, 150 e 1000;
preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 150 e 500; e in
misura massimamente preferibile compreso nell'intervallo tra, e includente,
200 e 460; e

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (b) è sostituito con uno o
più sostituenti.

Preferibilmente, b_3 e b_4 della formula (b) sono lo stesso numero intero.

In una forma preferita di realizzazione b_3 e b_4 sono entrambi un numero
intero compreso nell'intervallo tra 200 e 250 e in misura massimamente
preferibile, b_3 e b_4 della formula (b) sono circa 225.

In un'altra forma preferita di realizzazione, b_3 e b_4 sono entrambi un
numero intero compreso nell'intervallo tra 400 e 500 e in misura massimamente
preferibile, b_3 e b_4 della formula (b) sono circa 450.

Preferibilmente, b_1 della formula (b) è 0, 1, 2, 3 o 4. Più preferibilmente, b_1
della formula (b) è 1, 2 o 3. In misura massimamente preferibile, b_1 della formula
(b) è 2.

Preferibilmente, b_2 della formula (b) è 1, 2, 3, 4 o 5. Più preferibilmente, b_2 della formula (b) è 2, 3 o 4. In misura massimamente preferibile, b_2 della formula (b) è 3.

In una forma particolarmente preferita di realizzazione, b_1 della formula (b) è 2, b_2 della formula (b) è 3 e b_3 e b_4 sono entrambi circa 450.

In un'altra forma particolarmente preferita di realizzazione, b_1 della formula (b) è 2, b_2 della formula (b) è 3 e b_3 e b_4 sono entrambi circa 225.

In una forma di realizzazione, $-Z$ comprende un raggruppamento della formula (b).

In un'altra forma di realizzazione, $-Z$ comprende due raggruppamenti della formula (b).

In un'altra forma di realizzazione, $-Z$ comprende tre raggruppamenti della formula (b).

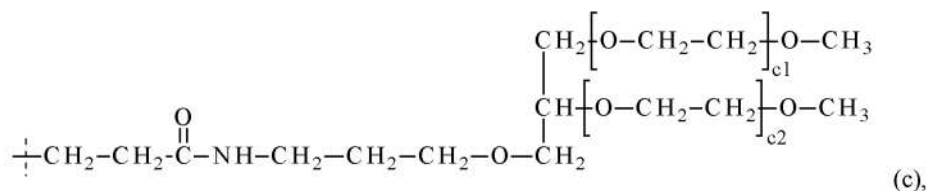
In un'altra forma di realizzazione, $-Z$ comprende quattro raggruppamenti della formula (b).

In un'altra forma di realizzazione, $-Z$ comprende cinque raggruppamenti della formula (b).

In un'altra forma di realizzazione, $-Z$ comprende sei raggruppamenti della formula (b).

In una forma preferita di realizzazione, $-Z$ comprende due raggruppamenti della formula (b).

In una forma ancora più preferita di realizzazione, $-Z$ comprende un raggruppamento della formula (c)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$ o al resto di $-Z$;

c_1 e c_2 sono indipendentemente un numero intero compreso nell'intervallo tra, e includente, 150 e 500; preferibilmente compreso nell'intervallo tra, e includente, 200 e 460.

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (c) è sostituito con uno o più sostituenti.

Preferibilmente, c_1 e c_2 della formula (c) sono lo stesso numero intero.

In una forma preferita di realizzazione, c_1 e c_2 della formula (c) sono variano da 200 a 250, estremi compresi, e in misura massimamente preferibile sono pari a circa 225. In un'altra forma preferita di realizzazione, c_1 e c_2 della formula (c) sono variano da 400 a 500, estremi compresi, e in misura massimamente preferibile sono pari a circa 450.

In una forma preferita di realizzazione, il raggruppamento $-Z$ è un polimero ramificato a base di PEG comprendente almeno il 10 % di PEG, presenta un punto di ramificazione e due bracci polimerici a base di PEG e ha un peso molecolare di circa 40 kDa. In accordo con ciò, ciascuno dei due bracci polimerici a base di PEG ha un peso molecolare di circa 20 kDa. Preferibilmente, il punto di ramificazione è $-\text{CH}<$.

In una forma di realizzazione, $-Z$ comprende un raggruppamento della formula (c).

U001.D1.SM.69E

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende due raggruppamenti della formula (c).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende tre raggruppamenti della formula (c).

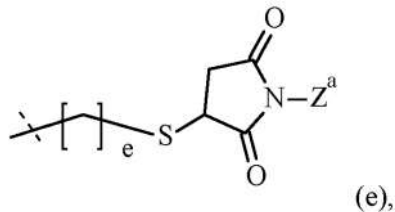
In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende quattro raggruppamenti della formula (c).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende cinque raggruppamenti della formula (c).

In un'altra forma di realizzazione, -Z comprende sei raggruppamenti della formula (c).

In una forma preferita di realizzazione, -Z comprende due raggruppamenti della formula (c).

In una forma ancora più preferita di realizzazione, il raggruppamento -Z della formula (1a) è della formula (e)

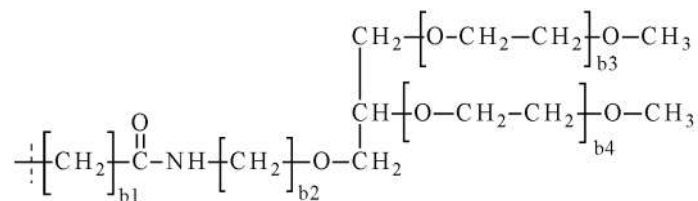


in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -L²-;

e è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15; e

-Z^a è



in cui b1, b2, b3 e b4 sono usati come da definizione data per la formula (b).

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (e) è sostituito con uno o più sostituenti.

Forme preferite di realizzazione per b1, b2, b3 e b4 della formula (e) sono come da definizione data sopra per la formula (b).

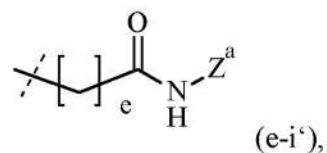
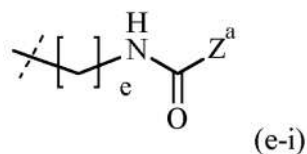
In una forma di realizzazione e della formula (e) è 1. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 2. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 3. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 4. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 5. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 6. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 7. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 8. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 9. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 10. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 11. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 12. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 13. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 14. In un'altra forma di realizzazione e della formula (e) è 15.

Preferibilmente, e della formula (e) is 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. Ancora più preferibilmente, e della formula (e) è 3, 4, 5 o 6. In misura massimamente preferibile, e della formula (e) è 5.

Preferibilmente e della formula (e) è 5, b1 della formula (e) è 2, b2 della formula (e) è 3 e b3 e b4 della formula (e) sono entrambi circa 450.

In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il raggruppamento -Z

della formula (Ia) è della formula (e-i) o (e-1'):

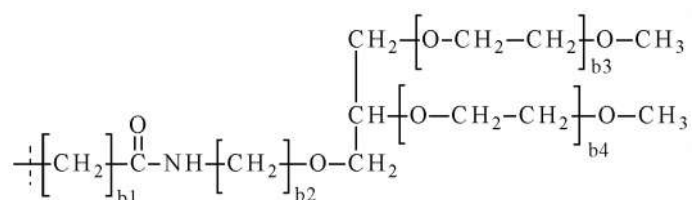


in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$,

e è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15;

$-Z^a$ è



in cui

in cui b_1 , b_2 , b_3 e b_4 sono usati come da definizione data per la formula (b).

Forme preferite di realizzazione per b_1 , b_2 , b_3 e b_4 della formula (e-1) e (e-1') sono come da definizione data sopra per la formula (b).

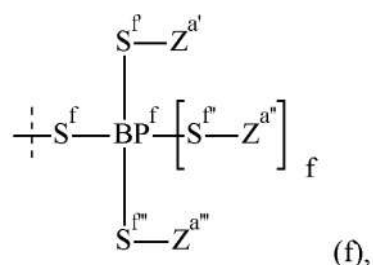
Forme preferite di realizzazione per e della formula (e-i) e (e-i') sono come descritte per la formula (e).

Preferibilmente, b_1 delle formule (e-i) e (e-i') è 2, b_2 delle formule (e-i) e (e-i') è 3 e b_3 e b_4 delle formule (e-i) e (e-i') sono entrambi circa 450.

In una forma preferita di realizzazione $-Z$ della formula (Ia) è della formula (e-i).

In un'altra forma preferita di realizzazione, il raggruppamento -Z è un polimero ramificato a base di PEG comprendente almeno il 10 % di PEG, presenta tre punti di ramificazione e quattro bracci polimerici a base di PEG e ha un peso molecolare di circa 40 kDa. In accordo con ciò, ciascuno dei quattro bracci polimerici a base di PEG ha un peso molecolare di circa 10 kDa. Preferibilmente ciascuno dei tre punti di ramificazione è -CH<.

Il raggruppamento -L¹- è della formula (f):



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -L²-;

BP^f è un punto di ramificazione scelto dal gruppo consistente di -N<, -CR< e >C<;

-R è -H o alchile C₁₋₆;

f è 0 se BP^f è -N< o -CR< e f è 1 se BP^f è >C<;

-S^f-, -S^{f'}-, -S^{f''}- e -S^{f'''}- sono indipendentemente un legame chimico, oppure sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀; in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo

consistente di -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})- e -OC(O)N(R²)-;

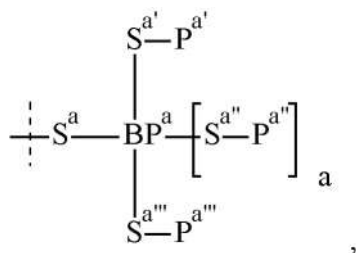
ciascun -T- è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 membri, eterobicicliche di da 8 a 11 membri, carbopolicicliche di da 8 a 30 membri ed eteropolicicliche di da 8 a 30 membri; in cui ciascun -T- è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} e -R^{3b} è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

e

e -Z^a, -Z^{a''} e -Z^{a'''} sono indipendentemente



in cui

BP^{a} , $-\text{S}^{\text{a}-}$, $-\text{S}^{\text{a}'-}$, $-\text{S}^{\text{a}''-}$, $-\text{S}^{\text{a}'''-}$, $-\text{P}^{\text{a}'}$, $-\text{P}^{\text{a}''}$, $-\text{P}^{\text{a}'''}$ e a sono usati come da definizione data per la formula (a).

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (f) è sostituito con uno o più sostituenti.

Forme preferite di realizzazione per BP^{a} , $-\text{S}^{\text{a}-}$, $-\text{S}^{\text{a}'-}$, $-\text{S}^{\text{a}''-}$, $-\text{S}^{\text{a}'''-}$, $-\text{P}^{\text{a}'}$, $-\text{P}^{\text{a}''}$, e $-\text{P}^{\text{a}'''}$ della formula (f) sono come da definizione data precedentemente nella presente per la formula (a).

Preferibilmente BP^{f} della formula (f) è $-\text{CR}<$ e r è 0. Preferibilmente, $-\text{R}$ è $-\text{H}$.

Preferibilmente $-\text{S}^{\text{f}-}$ della formula (f) è un legame chimico.

Preferibilmente, $-\text{Z}^{\text{a}'}$, $-\text{Z}^{\text{a}''}$ e $-\text{Z}^{\text{a}'''}$ della formula (f) hanno la stessa struttura.

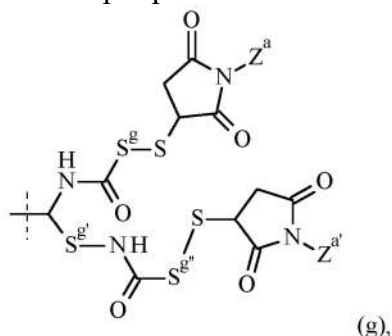
Preferibilmente, $-\text{Z}^{\text{a}'}$, $-\text{Z}^{\text{a}''}$ e $-\text{Z}^{\text{a}'''}$ della formula (f) sono della formula (b).

Forme preferite di realizzazione di b_1 , b_2 , b_3 e b_4 sono come descritte per la formula (b).

Preferibilmente $-\text{S}^{\text{f}-}$ della formula (f) è un legame chimico, BP^{a} della formula (f) è $-\text{CR}<$ con $-\text{R}$ che è $-\text{H}$.

Ancora più preferibilmente $-\text{S}^{\text{f}-}$ della formula (f) è un legame chimico, BP^{a} della formula (f) è $-\text{CR}<$ con $-\text{R}$ che è $-\text{H}$ e $-\text{Z}^{\text{a}'}$, $-\text{Z}^{\text{a}''}$ e $-\text{Z}^{\text{a}'''}$ della formula (f) sono della formula (b).

Ancora più preferibilmente -Z- è della formula (g)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -L²-;

-S^g-, -S^{g'}-, -S^{g''}- e -S^{g'''}- sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀; in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})- e -OC(O)N(R²)-;

ciascun -T- è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 membri, eterobicicliche di da 8 a 11 membri, carbopolicicliche di da 8 a 30 membri ed eteropolicicliche di da 8 a 30 membri; in cui ciascun -T- è indipendentemente opzionalmente sostituito con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti;

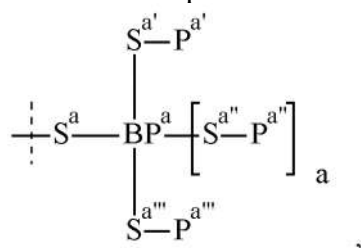
ciascun -R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}),

-S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} e -R^{3b} è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

e

e -Z^a e -Z^{a'} sono indipendentemente



in cui

BP^a, -S^a-, -S^{a'}-, -S^{a''}-, -S^{a'''}-, -P^{a'}, -P^{a''}, -P^{a'''} e a sono usati come da definizione data per la formula (a).

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (g) è sostituito con uno o più sostituenti.

Forme preferite di realizzazione per BP^a, -S^a-, -S^{a'}-, -S^{a''}-, -S^{a'''}-, -P^{a'}, -P^{a''}, e -P^{a'''} della formula (g) sono come da definizione data precedentemente nella presente per la formula (a).

Preferibilmente, -S^g- della formula (g) è alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆ o alchinile C₂₋₆, che sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che è lo stesso o differente,

in cui

-R¹ è scelto dal gruppo consistente di alogeno, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti; e

-R³, -R^{3a} e -R^{3b} sono scelti indipendentemente da -H, metile, etile, propile e butile.

Ancora più preferibilmente -S^g- della formula (g) è alchile C₁₋₆.

Preferibilmente, -S^{g'}- della formula (g) è alchile C₁₋₆, alchenile C₂₋₆ o alchinile C₂₋₆, che sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che è lo stesso o differente,

in cui

-R¹ è scelto dal gruppo consistente di alogeno, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o

differenti; e

$-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ sono scelti indipendentemente da -H, metile, etile, propile e butile.

Ancora più preferibilmente $-S^{g'}$ - della formula (g) è alchile C_{1-6} .

Preferibilmente, $-S^{g''}$ - della formula (g) è alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} o alchinile C_{2-6} , che sono opzionalmente sostituiti con uno o più $-R^1$, che è lo stesso o differente,

in cui

$-R^1$ è scelto dal gruppo consistente di alogeno, osso (=O), $-COOR^3$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$, $-S(O)N(R^3R^{3a})$, $-S(O)_2R^3$, $-S(O)R^3$, $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ e alchile C_{1-6} ; in cui alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti; e

$-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ sono scelti indipendentemente da -H, metile, etile, propile e butile.

Ancora più preferibilmente $-S^{g''}$ - della formula (g) è alchile C_{1-6} .

Preferibilmente, $-Z^a$ e $-Z^{a'}$ della formula (g) hanno la stessa struttura.

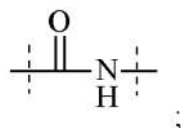
Preferibilmente, $-Z^a$ e $-Z^{a'}$ della formula (g) sono della formula (b).

In una forma alternativa ancora più preferita di realizzazione, $-Z$ della formula (Ia) o (Ib) è della formula (g-i).

$N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$, $-SR^3$, $-N(R^3R^{3a})$, $-NO_2$, $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$, $-N(R^3)S(O)R^{3a}$, $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$, $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$, $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ e alchile C_{1-6} ; in cui alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

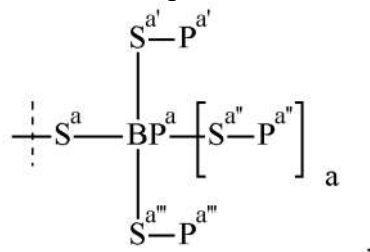
ciascun $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^3$, $-R^{3a}$ e $-R^{3b}$ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$ e alchile C_{1-6} , in cui l'alchile C_{1-6} è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

$-Y^{a1}$ - e $-Y^{a1'}$ - sono



e

$-Z^a$ e $-Z^{a'}$ sono indipendentemente

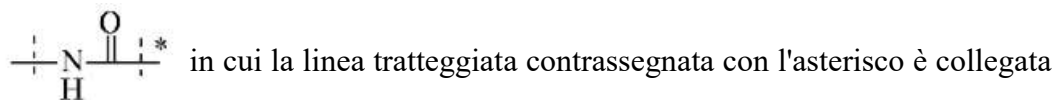


in cui

BP^a , $-S^a$ -, $-S^{a'}$ -, $-S^{a''}$ -, $-S^{a'''}$ -, $-P^{a'}$ -, $-P^{a''}$ -, $-P^{a'''}$ e a sono usati come da definizione data per la formula (a).

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (g-i) è sostituito con uno o più sostituenti.

Preferibilmente, $-Y^{a1}$ - e $-Y^{a1'}$ - della formula (g-i) sono entrambi



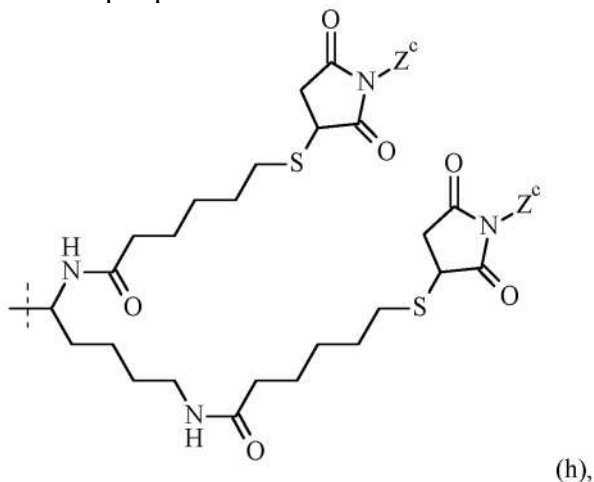
rispettivamente a $-Z^a$ o $-Z^{a'}$.

Forme preferite di realizzazione per BP^a , $-S^a$ -, $-S^{a'}$ -, $-S^{a''}$ -, $-S^{a'''}-$, $-P^{a'}$, $-P^{a''}$, e $-P^{a'''}$ della formula (g-1) sono come da definizione data precedentemente nella presente per la formula (a).

Forme preferite di realizzazione di $-S^g$ -, $-S^{g'}$ - e $-S^{g''}$ - della formula (g-i) sono come da definizione data per la formula (g).

Preferibilmente, $-Z^a$ e $-Z^{a'}$ della formula (g-i) hanno la stessa struttura. Preferibilmente, $-Z^a$ e $-Z^{a'}$ della formula (g-i) sono della formula (b). Forme preferite di realizzazione di b1, b2, b3 e b4 sono come descritte per la formula (b).

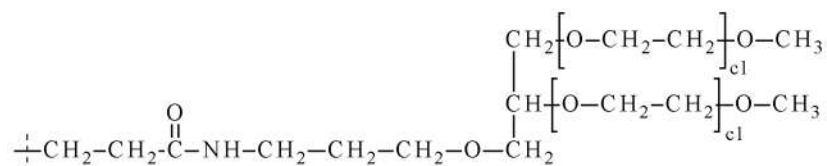
Ancora più preferibilmente $-Z-$ è della formula (h)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$; e

ciascun $-Z^c$ è un raggruppamento



in cui

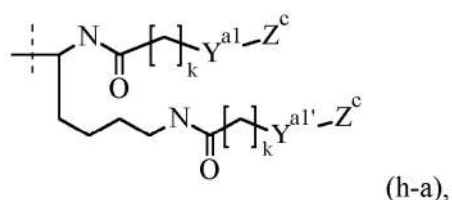
ciascun c_1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da circa 200 a 250.

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (h) è sostituito con uno o più sostituenti.

Preferibilmente i due c_1 della formula (h) sono uguali.

Preferibilmente i due c_1 della formula (h) sono pari a circa 225.

Ancora più preferibilmente $-Z$ della formula (Ia) è della formula (h-a)

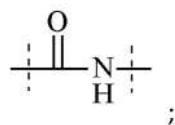


in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$;

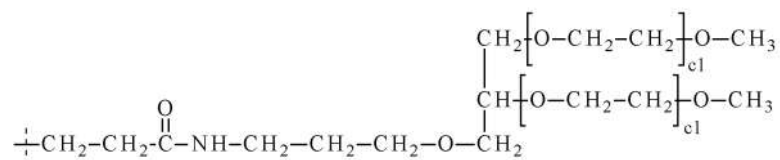
ciascun k è scelto, l'uno indipendentemente dall'altro, dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12;

$-Y^{al}$ e $-Y^{al'}$ sono



e

ciascun $-Z^c$ è un raggruppamento



in cui

ciascun c_1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da circa 200 a 250.

Opzionalmente, il raggruppamento della formula (h-a) è sostituito con uno o più sostituenti.

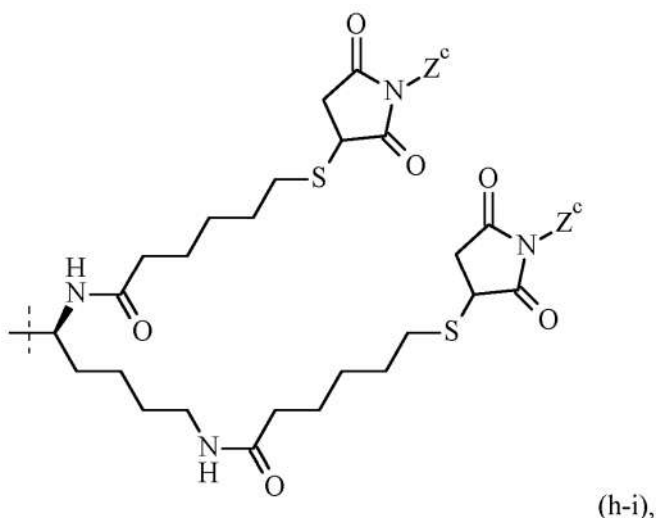
Preferibilmente, ciascun k della formula (h-a) è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di 2, 3, 4, 5, 6 e 7. Preferibilmente, i due k della formula (h-a) sono identici.

Preferibilmente i due c_1 della formula (h) sono uguali.

Preferibilmente i due c_1 della formula (h-a) sono pari a circa 225.

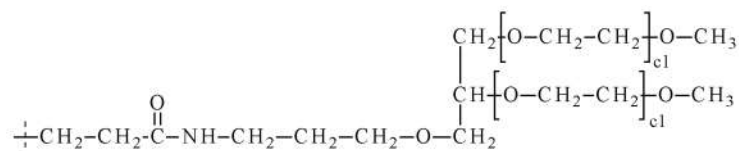
Preferibilmente, $-Y^{a1}-$ e $-Y^{a1'}-$ della formula (h-a) sono entrambi $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}\text{---}^*$ in cui la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco è collegata rispettivamente a $-Z^c$.

In una forma ancora più preferita di realizzazione il raggruppamento $-Z$ è della formula (h-i)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a $-L^2-$; e



ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, ciascun k della formula (h-ia) è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di 2, 3, 4, 5, 6 e 7. Preferibilmente, i due k della formula (h-ia) sono identici.

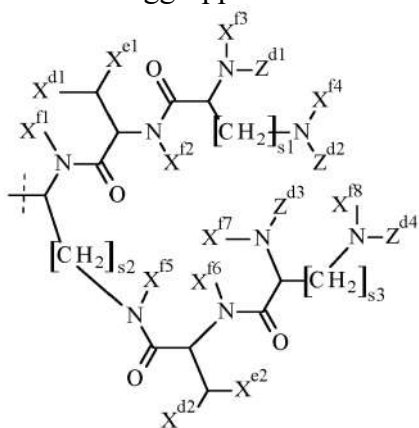
Preferibilmente i due $c1$ della formula (h-ia) sono uguali.

Preferibilmente i due $c1$ della formula (h-ia) sono pari a circa 225.

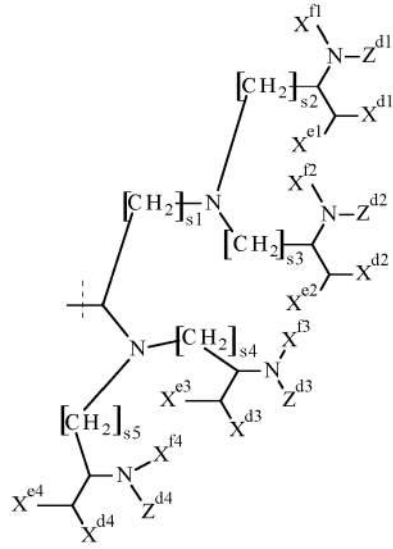
Preferibilmente, $-\text{Y}^{a1}-$ e $-\text{Y}^{a1'}-$ della formula (h-ia) sono entrambi $\text{---} \text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{H} \end{array} \text{---}^*$ in cui la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco è collegata a

$-\text{Z}^c$.

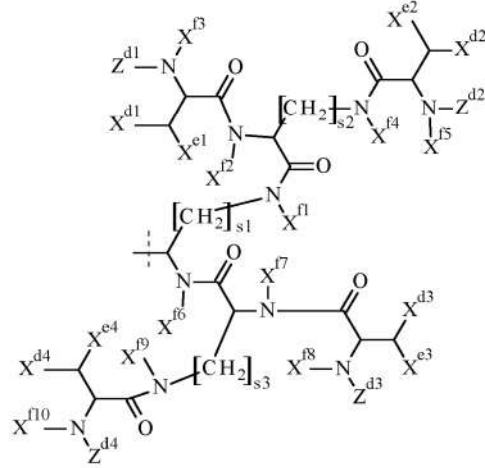
In una forma ugualmente preferita di realizzazione, $-\text{Z}$ della formula (Ia) comprende un raggruppamento scelto dal gruppo consistente di



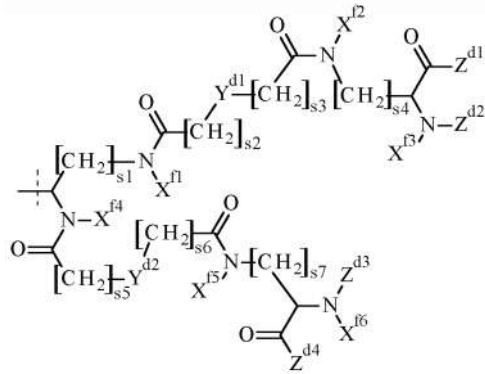
(j-i),



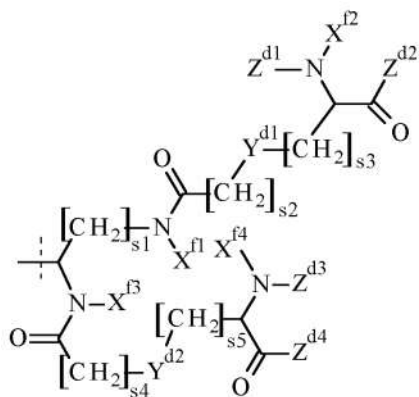
(j-i),



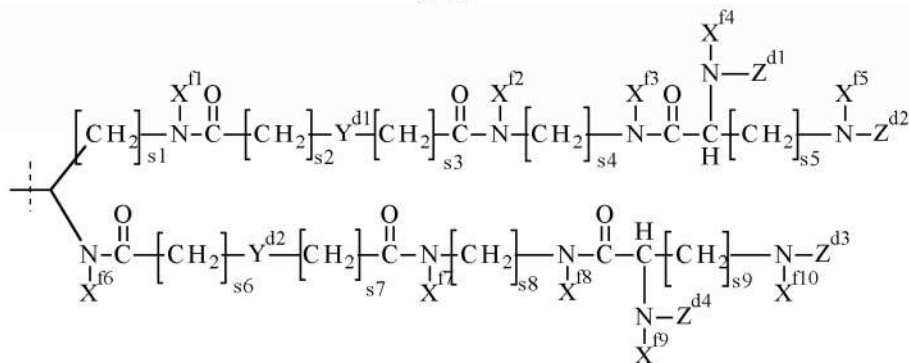
(j-ii),



(j-iii),

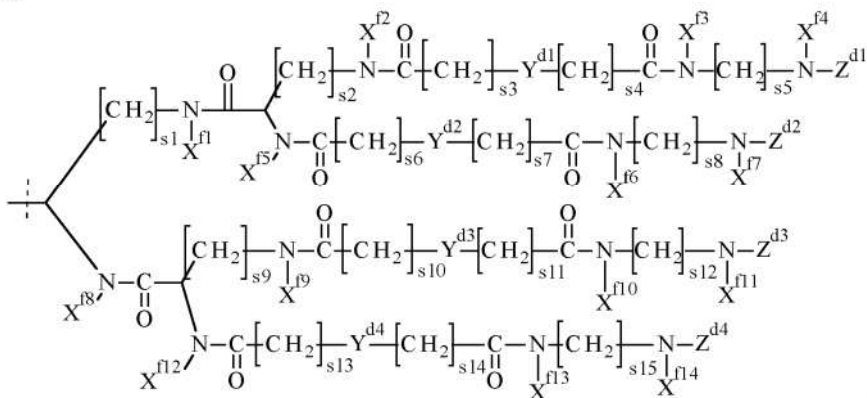


(j-v),



(j-

vi)



(j-vii)

in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -L²-;

s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14 e s15 sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10;

-X^{d1}, -X^{d2}, -X^{d3} e -X^{d4} sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro,

dal gruppo consistente di -OH, -SH e $-NR^{g1}R^{g2}$; preferibilmente -OH;

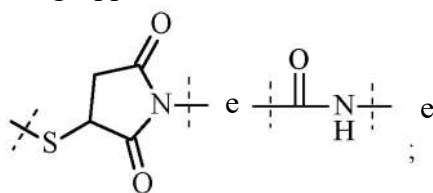
$-X^{e1}$, $-X^{e2}$, $-X^{e3}$ e $-X^{e4}$ sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro,

dal gruppo consistente di -H, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ;

$-R^{g1}$ e $-R^{g2}$ sono scelti, l'uno indipendentemente dall'altro, dal gruppo consistente di -H, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ;

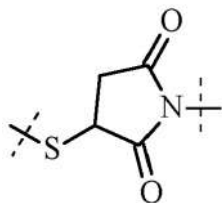
$-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$, $-X^{f10}$, $-X^{f11}$, $-X^{f12}$, $-X^{f13}$ e $-X^{f14}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, scelti dal gruppo costituito da -H, alchile C_{1-6} , alchenile C_{2-6} e alchinile C_{2-6} ; preferibilmente -H;

$-Y^{d1-}$, $-Y^{d2-}$, $-Y^{d3-}$ e $-Y^{d4-}$ sono scelti, l'uno indipendentemente da ciascun altro, dal gruppo consistente di



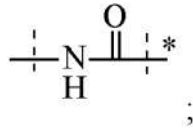
$-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ and $-Z^{d4}$ sono, l'uno indipendentemente da ciascun altro, una proteina, più preferibilmente una proteina avvolta casualmente e più preferibilmente una proteina avvolta casualmente scelta dal gruppo consistente di PA, PAS, PAG, PG e XTEN.

In una forma preferita di realizzazione, $-Y^{d1-}$ e $-Y^{d2-}$ della formula (j-iv), (j-v) e (j-vi) e $-Y^{d1-}$, $-Y^{d2-}$, $-Y^{d3-}$ e $-Y^{d4-}$ della formula (j-vii) sono



In un'altra forma preferita di realizzazione, $-Y^{d1-}$ e $-Y^{d2-}$ della formula (j-iv),

(j-v) e (j-vi) e $-Y^{d1}$ -, $-Y^{d2}$ -, $-Y^{d3}$ - e $-Y^{d4}$ - della formula (j-vii) sono



in cui la linea tratteggiata contrassegnata dall'asterisco è orientata rispettivamente verso $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$, e la linea tratteggiata non contrassegnata è orientata verso $-L^2$.

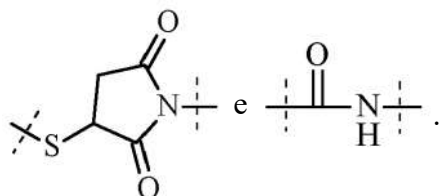
Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$ e $-X^{f8}$ della formula (j-i) sono -H; $-X^{d1}$ e $-X^{d2}$ della formula (j-i) sono -OH; $-X^{e1}$ e $-X^{e2}$ della formula (j-i) sono scelti dal gruppo consistente di -H e metile; e s_1 , s_2 , s_3 e s_4 della formula (j-i) sono scelti dal gruppo consistente di 2, 3, 4, 5 e 6. Ancora più preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$ e $-X^{f8}$ della formula (j-i) sono -H; $-X^{d1}$ e $-X^{d2}$ della formula (j-i) sono -OH; $-X^{e1}$ e $-X^{e2}$ della formula (j-i) sono -H; e s_1 , s_2 , s_3 e s_4 della formula (j-i) sono pari a 4.

Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$ e $-X^{f4}$ della formula (j-ii) sono -H; $-X^{d1}$, $-X^{d2}$, $-X^{d3}$, e $-X^{d4}$ della formula (j-ii) sono -OH; $-X^{e1}$, $-X^{e2}$, $-X^{e3}$ e $-X^{e4}$ della formula (j-ii) sono scelti dal gruppo consistente di -H e metile; e s_1 , s_2 , s_3 , s_4 e s_5 della formula (j-ii) sono scelti dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5 e 6. Ancora più preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$ e $-X^{f4}$ della formula (j-ii) sono -H; $-X^{d1}$, $-X^{d2}$, $-X^{d3}$, e $-X^{d4}$ della formula (j-ii) sono -OH; $-X^{e1}$, $-X^{e2}$, $-X^{e3}$ e $-X^{e4}$ della formula (j-ii) sono -H; s_1 della formula (j-ii) è 4 e s_2 , s_3 , s_4 e s_5 della formula (j-ii) sono 1.

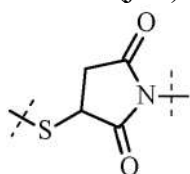
Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$ e $-X^{f10}$ della formula (j-iii) sono -H; $-X^{d1}$, $-X^{d2}$, $-X^{d3}$, e $-X^{d4}$ della formula (j-iii) sono -OH; $-X^{e1}$, $-X^{e2}$, $-X^{e3}$, e $-X^{e4}$ della formula (j-iii) sono scelti dal gruppo consistente

di -H e metile; e s1, s2, e s3 della formula (j-iii) sono scelti dal gruppo consistente di 2, 3, 4, 5 e 6. Ancora più preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$ e $-X^{f10}$ della formula (j-iii) sono -H; $-X^{d1}$, $-X^{d2}$, $-X^{d3}$ e $-X^{d4}$ della formula (j-iii) sono -OH; $-X^{e1}$, $-X^{e2}$, $-X^{e3}$ e $-X^{e4}$ della formula (j-iii) sono -H; e s1, s2 e s3 della formula (j-iii) sono pari a 4.

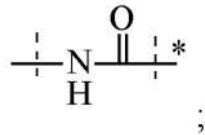
Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$ e $-X^{f6}$ della formula (j-iv) sono -H; s1, s2, s3, s4, s5, s6 e s7 della formula (j-iv) sono scelti dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ sono scelti dal gruppo consistente di



In una forma di realizzazione ancora più preferita $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$ e $-X^{f6}$ della formula (j-iv) sono -H; s1 della formula (j-iv) è 3, s2 della formula (j-iv) è 5, s3 della formula (j-iv) è 2, s4 della formula (j-iv) è 4, s5 della formula (j-iv) è 5, s6 della formula (j-iv) è 2 e s7 della formula (j-iv) è 4; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-iv) sono

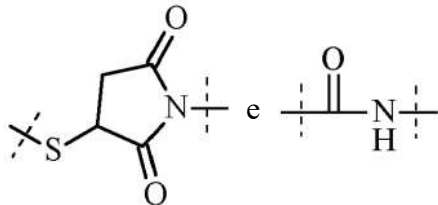


In una forma di realizzazione ugualmente preferita $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$ e $-X^{f6}$ della formula (j-iv) sono -H; s1 della formula (j-iv) è 3, s2 della formula (j-iv) è 5, s3 della formula (j-iv) è 2, s4 della formula (j-iv) è 4, s5 della formula (j-iv) è 5, s6 della formula (j-iv) è 2 e s7 della formula (j-iv) è 4; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-iv) sono

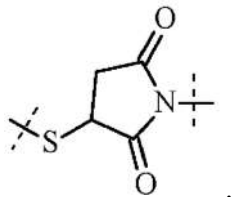


in cui la linea tratteggiata contrassegnata dall'asterisco è orientata rispettivamente verso $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$, e la linea tratteggiata non contrassegnata è orientata verso $-L^2$.

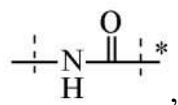
Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$ e $-X^{f4}$ della formula (j-v) sono -H; s1, s2, s3, s4 e s5 della formula (j-iv) sono scelti dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-v) sono scelti dal gruppo consistente di



In una forma ancora più preferita di realizzazione, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$ e $-X^{f4}$ della formula (j-v) sono -H; s1 della formula (j-v) è 3, s2 della formula (j-v) è 2, s3 della formula (j-v) è 1, s4 della formula (j-v) è 2 e s5 della formula (j-v) è 1; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-v) sono



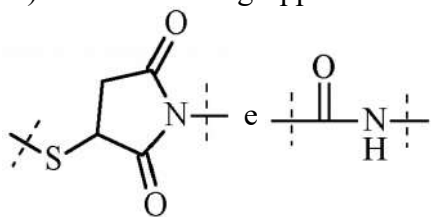
In una forma ugualmente preferita di realizzazione, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$ e $-X^{f4}$ della formula (j-v) sono -H; s1 della formula (j-v) è 3, s2 della formula (j-v) è 2, s3 della formula (j-v) è 1, s4 della formula (j-v) è 2 e s5 della formula (j-v) è 1; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-v) sono



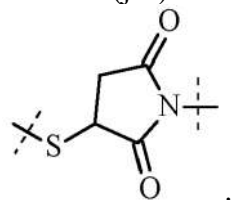
in cui la linea tratteggiata contrassegnata dall'asterisco è orientata

rispettivamente verso $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$, e la linea tratteggiata non contrassegnata è orientata verso $-L^2$.

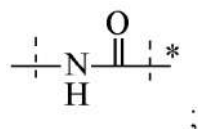
Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$ e $-X^{f10}$ della formula (j-vi) sono -H; s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8 e s9 della formula (j-vi) sono scelti dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-vi) sono scelti dal gruppo consistente di



In una forma ancora più preferita di realizzazione $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$ e $-X^{f10}$ della formula (j-vi) sono -H; s1 della formula (j-vi) è 4, s2 della formula (j-vi) è 5, s3 della formula (j-vi) è 2, s4 della formula (j-vi) è 4, s5 della formula (j-vi) è 4, s6 della formula (j-vi) è 5, s7 della formula (j-vi) è 2, s8 della formula (j-vi) è 4 e s9 della formula (j-vi) è 4; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-v) sono

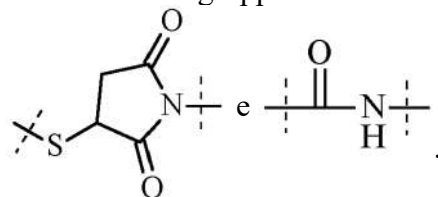


In una forma ugualmente preferita di realizzazione $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$ e $-X^{f10}$ della formula (j-vi) sono -H; s1 della formula (j-vi) è 4, s2 della formula (j-vi) è 5, s3 della formula (j-vi) è 2, s4 della formula (j-vi) è 4, s5 della formula (j-vi) è 4, s6 della formula (j-vi) è 5, s7 della formula (j-vi) è 2, s8 della formula (j-vi) è 4 e s9 della formula (j-vi) è 4; e $-Y^{d1}$ e $-Y^{d2}$ della formula (j-v) sono

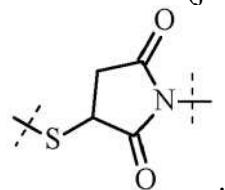


in cui la linea tratteggiata contrassegnata dall'asterisco è orientata rispettivamente verso $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$, e la linea tratteggiata non contrassegnata è orientata verso $-L^2$.

Preferibilmente, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$, $-X^{f10}$, $-X^{f11}$, $-X^{f12}$, $-X^{f13}$ e X^{f14} della formula (j-vii) sono -H; s1, s2, s3, s4, s5, s6, s7, s8, s9, s10, s11, s12, s13, s14 e s15 della formula (j-vii) sono scelti dal gruppo consistente di 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; $-Y^{d1}$, $-Y^{d2}$, $-Y^{d3}$ e $-Y^{d4}$ della formula (j-vii) sono scelti dal gruppo consistente di

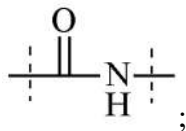


In una forma ancora più preferita di realizzazione, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, $-X^{f5}$, $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$, $-X^{f10}$, $-X^{f11}$, $-X^{f12}$, $-X^{f13}$ e $-X^{f14}$ della formula (j-vii) sono -H; s1 della formula (j-vii) è 4, s2 della formula (j-vii) è 4, s3 della formula (j-vii) è 5, s4 della formula (j-vii) è 2, s5 della formula (j-vii) è 4, s6 della formula (j-vii) è 5, s7 della formula (j-vii) è 2, s8 della formula (j-vii) è 4, s9 della formula (j-vii) è 4, s10 della formula (j-vii) è 5, s11 della formula (j-vii) è 2, s12 della formula (j-vii) è 4, s13 della formula (j-vii) è 5, s14 della formula (j-vii) è 2 e s15 della formula (j-vii) è 4; e $-Y^{d1}$, $-Y^{d2}$, $-Y^{d3}$ e $-Y^{d4}$ della formula (j-vii) sono



In una forma ugualmente preferita di realizzazione, $-X^{f1}$, $-X^{f2}$, $-X^{f3}$, $-X^{f4}$, -

X^{f5} , $-X^{f6}$, $-X^{f7}$, $-X^{f8}$, $-X^{f9}$, $-X^{f10}$, $-X^{f11}$, $-X^{f12}$, $-X^{f13}$ e $-X^{f14}$ della formula (j-vii) sono -H; sono -H; s1 della formula (j-vii) è 4, s2 della formula (j-vii) è 4, s3 della formula (j-vii) è 5, s4 della formula (j-vii) è 2, s5 della formula (j-vii) è 4, s6 della formula (j-vii) è 5, s7 della formula (j-vii) è 2, s8 della formula (j-vii) è 4, s9 della formula (j-vii) è 4, s10 della formula (j-vii) è 5, s11 della formula (j-vii) è 2, s12 della formula (j-vii) è 4, s13 della formula (j-vii) è 5, s14 della formula (j-vii) è 2 e s15 della formula (j-vii) è 4; e $-Y^{d1}$, $-Y^{d2}$, $-Y^{d3}$ e $-Y^{d4}$ della formula (j-vii) sono



in cui la linea tratteggiata contrassegnata dall'asterisco è orientata rispettivamente verso $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$, e la linea tratteggiata non contrassegnata è orientata verso $-L^2$.

Preferibilmente $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$ della formula (j-i), (j-ii), (j-iii), (j-iv), (j-v), (j-vi) e (j-vii) hanno la stessa struttura.

In una forma di realizzazione, $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$ della formula (j-i), (j-ii), (j-iii), (j-iv), (j-v), (j-vi) e (j-vii) sono un raggruppamento a carattere di PA.

In un'altra forma di realizzazione, $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$ della formula (j-i), (j-ii), (j-iii), (j-iv), (j-v), (j-vi) e (j-vii) sono un raggruppamento a carattere di PAS.

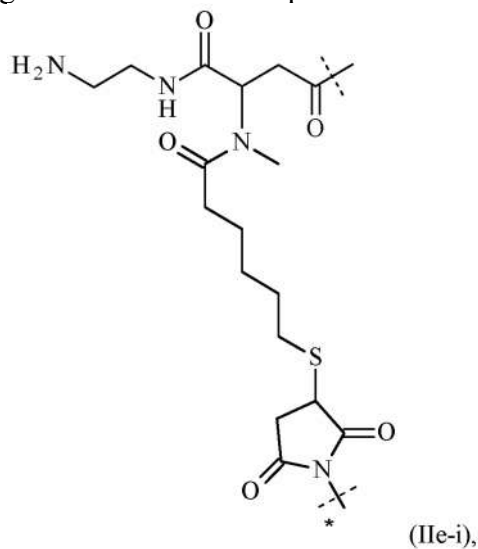
In un'altra forma di realizzazione, $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$ della formula (j-i), (j-ii), (j-iii), (j-iv), (j-v), (j-vi) e (j-vii) sono un raggruppamento a carattere di PAG.

In un'altra forma di realizzazione, $-Z^{d1}$, $-Z^{d2}$, $-Z^{d3}$ e $-Z^{d4}$ della formula (j-i), (j-ii), (j-iii), (j-iv), (j-v), (j-vi) e (j-vii) sono un raggruppamento a carattere di PG.

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, c1 della formula (IIe) è pari a circa 450.

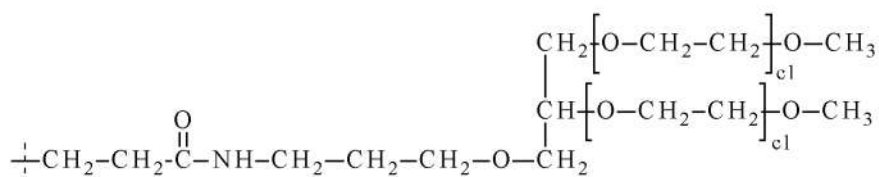
In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento

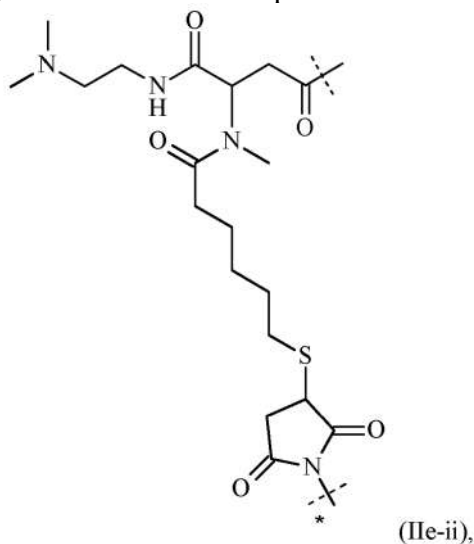


in cui

ciascun c_1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, c_1 della formula (IIe-i) è pari a circa 450.

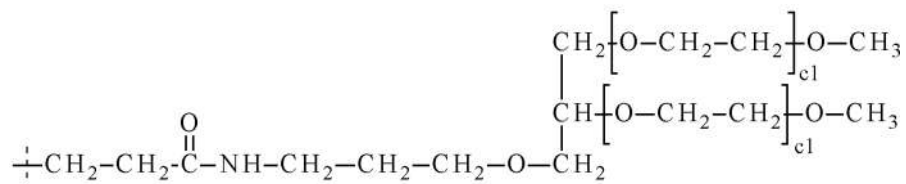
In un'altra forma ugualmente preferita di realizzazione, il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento



in cui

ciascun c_1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, c_1 della formula (Iie) è pari a circa 450.

Preferibilmente -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, cioè il profarmaco della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un profarmaco del CNP. Ancora più preferibilmente, -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 o SEQ ID NO:30. In misura massimamente preferibile, -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24. Si preferisce anche che -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20. -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21. -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22. -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23. -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30.

In una forma di realizzazione, -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP che è legato a -L1- attraverso l'azoto del gruppo funzionale amminico N-terminale di CNP.

In una forma preferita di realizzazione, -D della formula (Iie), (Iie-i) e (Iie-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP che è legato a -L1- attraverso un atomo di azoto provveduto dal gruppo funzionale amminico di una catena laterale

di lisina del raggruppamento a carattere di CNP.

In una forma di realizzazione, detta catena laterale di lisina non fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 9, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 11, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 15, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 16, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina

nella posizione 20, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In una forma preferita di realizzazione, detta catena laterale di lisina fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (IIe), (IIe-i) e (IIe-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 26, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

Si comprende che le posizioni delle cisteine e delle lisine sopra menzionate variano dipendentemente dalle lunghezze del raggruppamento a carattere di CNP e che il tecnico esperto nel ramo non avrà difficoltà a identificare le corrispondenti cisteine e le lisine nelle versioni più lunghe o più corte del raggruppamento a carattere di CNP e comprenderà anche che, ad esempio, alcune lisine potrebbero non essere presenti nei raggruppamenti a carattere di CNP più corti. Si comprende ulteriormente che, come risultato di, ad esempio, mutagenesi sito-diretta, potrebbero essere presenti numeri maggiori di radicali di lisina nella parte non formante l'anello e/o nella parte formante l'anello del raggruppamento a carattere di CNP.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale

della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è

legato a $-L^1$ - attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a $-L^1$ - attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a $-L^1$ - attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a $-L^1$ - attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a $-L^1$ - attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

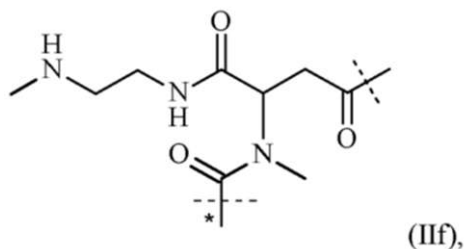
In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a

carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIe-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

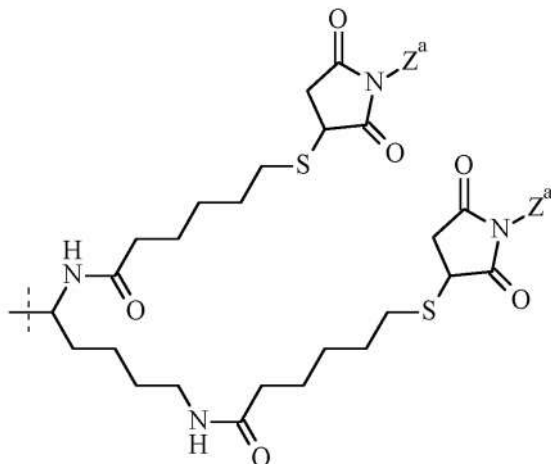
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIf)



in cui

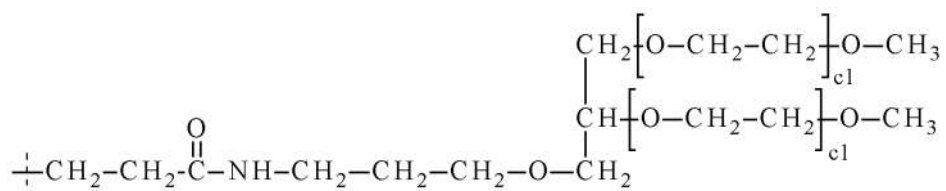
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z
 avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è

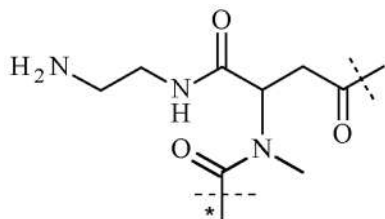


in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente
 nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, ciascun $c1$ della formula (IIf) è pari a circa 225.

In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco dell'agonista del
 CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i)

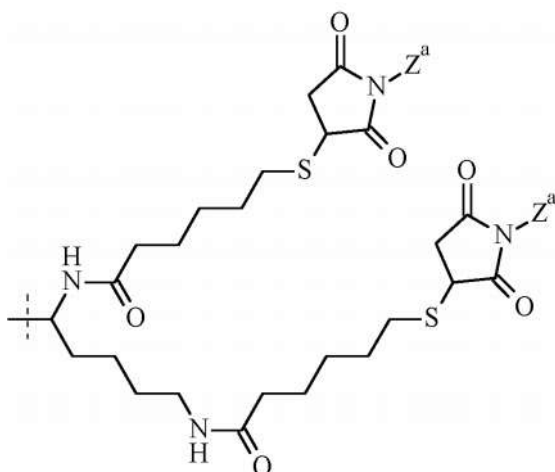


(IIf-i),

in cui

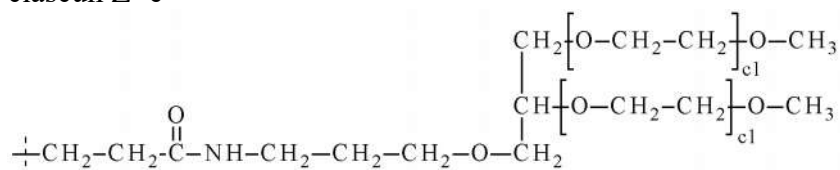
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è



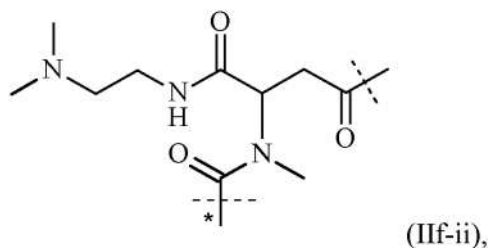
in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, ciascun $c1$ della formula (IIIf) è pari a circa 225.

In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco dell'agonista del

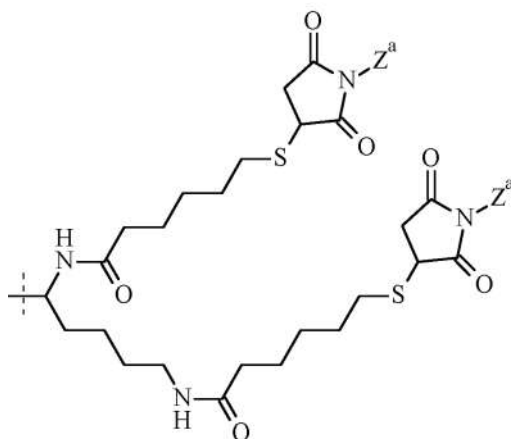
CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii)



in cui

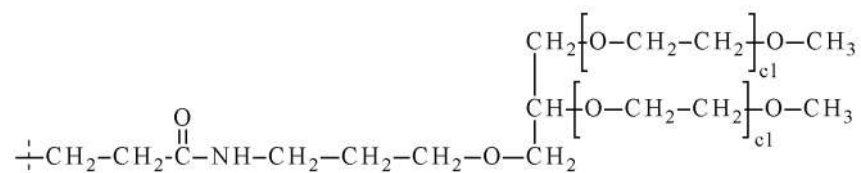
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è



in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente

nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente ciascun c1 della formula (Iif-ii) è pari a circa 225.

Preferibilmente -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96, cioè il profarmaco della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un profarmaco del CNP. Ancora più preferibilmente, -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 o SEQ ID NO:30. In misura massimamente preferibile, -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24. Si preferisce anche che -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20. -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21. -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22. -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23. -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30.

In una forma di realizzazione, -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP che è legato a -L¹- attraverso l'azoto del gruppo funzionale amminico N-terminale di CNP.

In una forma preferita di realizzazione, -D della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP che è legato a -L¹- attraverso un atomo di azoto provveduto dal gruppo funzionale amminico di una catena laterale di lisina

del raggruppamento a carattere di CNP.

In una forma di realizzazione, detta catena laterale di lisina non fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1$ - nel profarmaco di CNP della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 9, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1$ - nel profarmaco di CNP della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 11, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1$ - nel profarmaco di CNP della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 15, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1$ - nel profarmaco di CNP della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 16, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1$ - nel profarmaco di CNP della formula (Iif), (Iif-i) e (Iif-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 20, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In una forma preferita di realizzazione, detta catena laterale di lisina fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a $-L^1-$ nel profarmaco di CNP della formula (IIf) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 26, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

Si comprende che le posizioni delle cisteine e delle lisine sopra menzionate variano dipendentemente dalle lunghezze del raggruppamento a carattere di CNP e che il tecnico esperto nel ramo non avrà difficoltà a identificare le corrispondenti cisteine e le lisine nelle versioni più lunghe o più corte del raggruppamento a carattere di CNP e comprenderà anche che, ad esempio, alcune lisine potrebbero non essere presenti nei raggruppamenti a carattere di CNP più corti. Si comprende ulteriormente che, come risultato di, ad esempio, mutagenesi sito-diretta, potrebbero essere presenti numeri maggiori di radicali di lisina nella parte non formante l'anello e/o nella parte formante l'anello del raggruppamento a carattere di CNP.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui $c1$ è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a $-L^1-$ attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui $c1$ è circa 225, il

raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente

invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

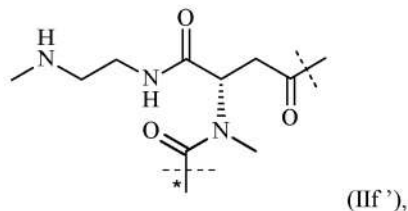
In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf), in cui c1 è circa 225, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina

in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii), in cui c1 è circa 225, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

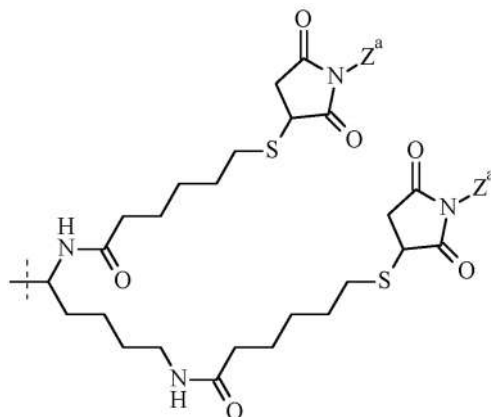
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIf)



in cui

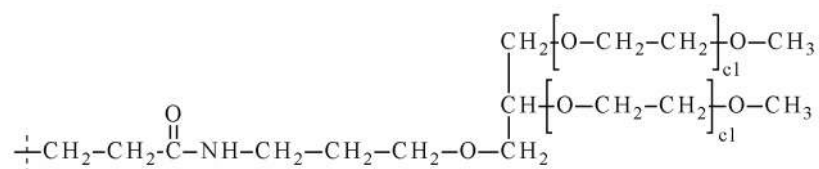
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è

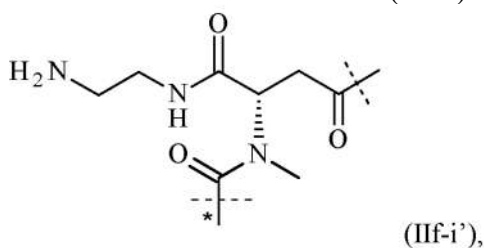


in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, ciascun $c1$ della formula (IIf') è pari a circa 225.

In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIf-i')



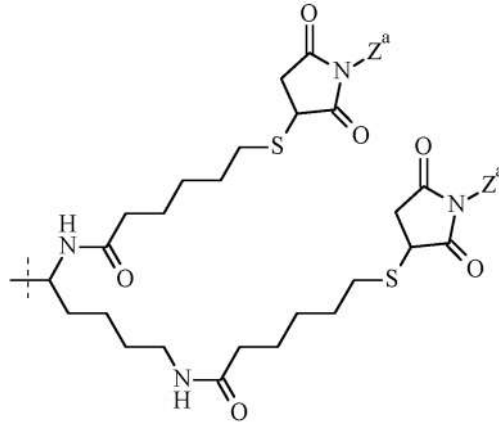
in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della

formazione di un legame ammidico; e

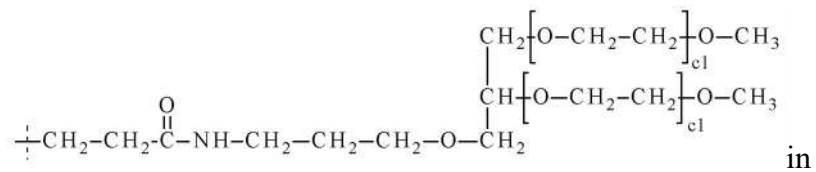
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z

avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è

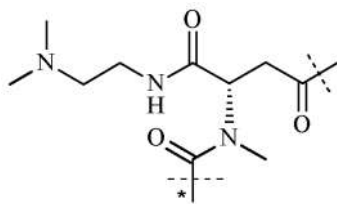


cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, ciascun $c1$ della formula (IIf) è pari a circa 225.

In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIf-ii')

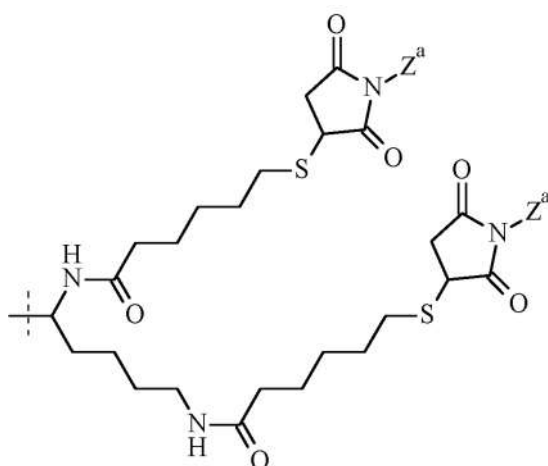


(IIf-ii'),

in cui

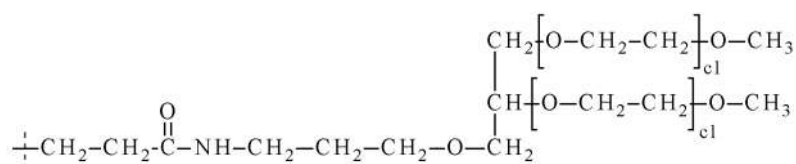
la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

ciascun Z^a è

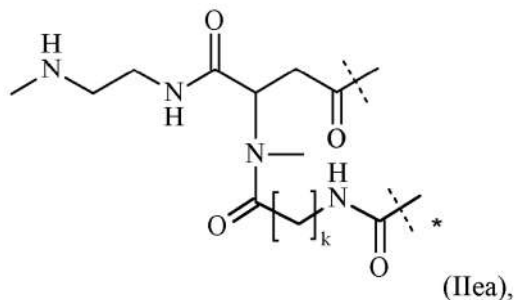


in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente ciascun $c1$ della formula (IIf-ii') è pari a circa 225.

In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIea)

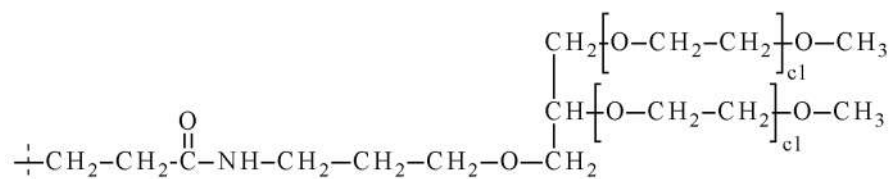


in cui

la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico;

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento



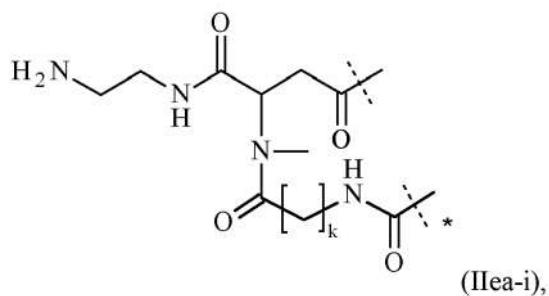
in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, c1 della formula (IIea) è pari a circa 450.

Preferibilmente, k della formula (h-ia) è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

In una forma ugualmente preferita di realizzazione, il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIea-i)

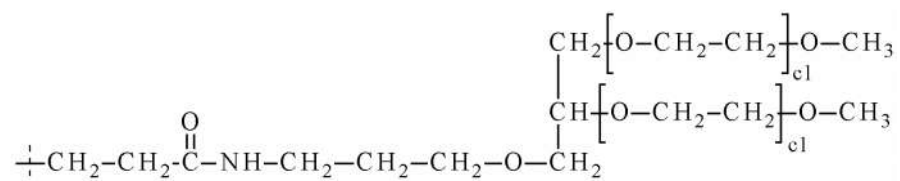


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico;

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento



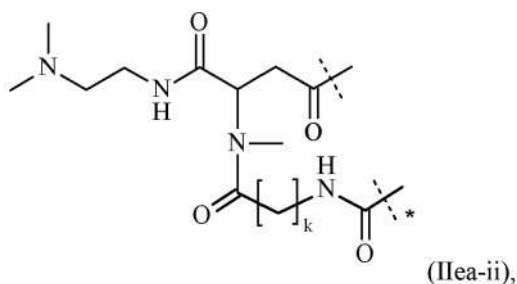
in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, k della formula (IIea-i) is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente c1 della formula (IIea-i) è pari a circa 450.

In un'altra forma ugualmente preferita di realizzazione, il profarmaco dell'agonista del CNP della presente invenzione è della formula (IIea-ii)

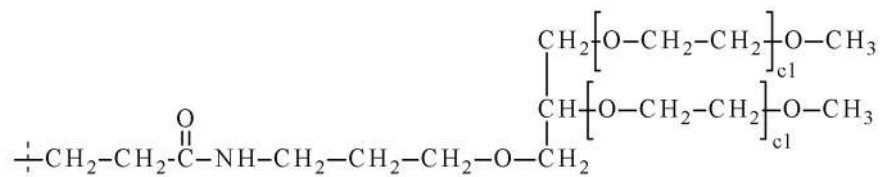


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento agonista del CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico;

k 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento



in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, k della formula (IIea-ii) is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente, c1 della formula (IIea-ii) è pari a circa 450.

Preferibilmente -D della formula (IIea), (IIea-i) e (IIea-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96, cioè il profarmaco della formula (IIea), (IIea-i) e (IIea-ii) è un profarmaco del CNP. Ancora più preferibilmente, -D della formula (IIea), (IIea-i) e (IIea-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza

della SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 o SEQ ID NO:30. In misura massimamente preferibile, -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24. Si preferisce anche che -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20. Si preferisce anche che -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21. Si preferisce anche che -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22. Si preferisce anche che -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23. Si preferisce anche che -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) sia un raggruppamento a carattere di CNP, CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30.

In una forma preferita di realizzazione, -D della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) è un raggruppamento a carattere di CNP che è legato a -L¹- attraverso un atomo di azoto provveduto dal gruppo funzionale amminico di una catena laterale di lisina del raggruppamento a carattere di CNP.

In una forma di realizzazione, detta catena laterale di lisina non fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 9, se il CNP ha la sequenza

della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 11, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 15, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 16, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina nella posizione 20, se il CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In una forma preferita di realizzazione, detta catena laterale di lisina fa parte dell'anello formato dal ponte disolfuro tra i radicali di cisteina nelle posizioni 22 e 38, se il raggruppamento a carattere di CNP è della SEQ ID NO:24.

In accordo con ciò, in una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è connesso a -L¹- nel profarmaco di CNP della formula (Ilea), (Ilea-i) e (Ilea-ii) attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26, se il CNP ha la sequenza

della SEQ ID NO:24.

Si comprende che le posizioni delle cisteine e delle lisine sopra menzionate variano dipendentemente dalle lunghezze del raggruppamento a carattere di CNP e che il tecnico esperto nel ramo non avrà difficoltà a identificare le corrispondenti cisteine e le lisine nelle versioni più lunghe o più corte del raggruppamento a carattere di CNP e comprenderà anche che, ad esempio, alcune lisine potrebbero non essere presenti nei raggruppamenti a carattere di CNP più corti. Si comprende ulteriormente che, come risultato di, ad esempio, mutagenesi sito-diretta, potrebbero essere presenti numeri maggiori di radicali di lisina nella parte non formante l'anello e/o nella parte formante l'anello del raggruppamento a carattere di CNP.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:24 ed è

legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:20 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 30.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-i), in cui c1 è circa 450, il

raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:21 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 29.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:22 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 28.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente

invenzione è della formula (Ilea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

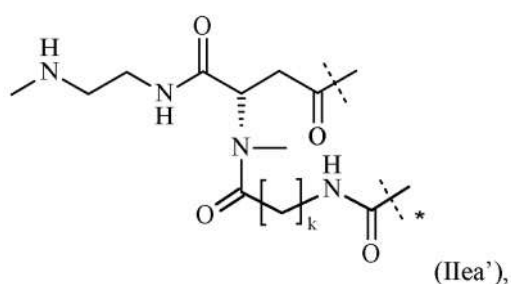
In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:23 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In una forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea), in cui c1 è circa 450, -D è un raggruppamento a carattere di CNP avente la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (Ilea-i), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In un'altra forma preferita di realizzazione, il profarmaco di CNP della presente invenzione è della formula (IIea-ii), in cui c1 è circa 450, il raggruppamento a carattere di CNP ha la sequenza della SEQ ID NO:30 ed è legato a -L¹- attraverso il gruppo funzionale amminico fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 27.

In accordo con ciò, in una forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIea')

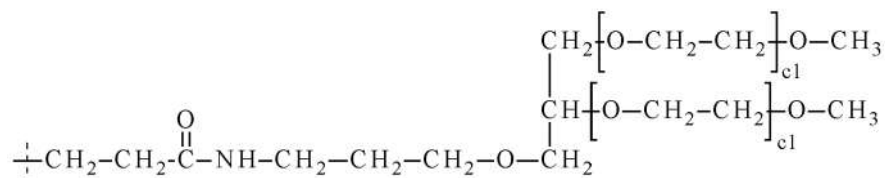


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento



in cui

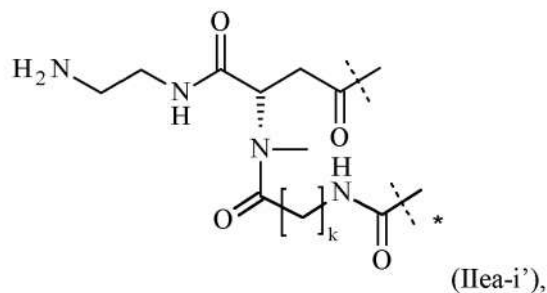
ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente

nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, k della formula (IIea') is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente ciascun c1 della formula (IIea') è pari a circa 450.

In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIea-i')

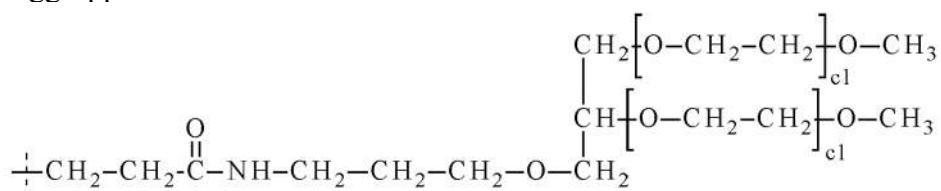


in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico;

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; e

la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a un raggruppamento

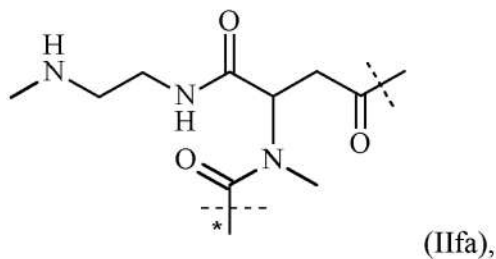


in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 400 a 500.

Preferibilmente, k della formula (IIea-i') is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

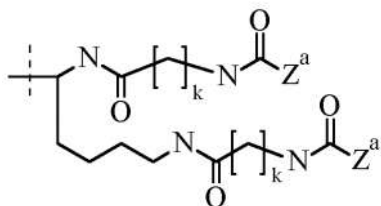
presente invenzione è della formula (IIfa)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

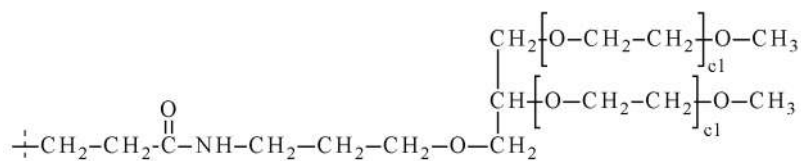
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



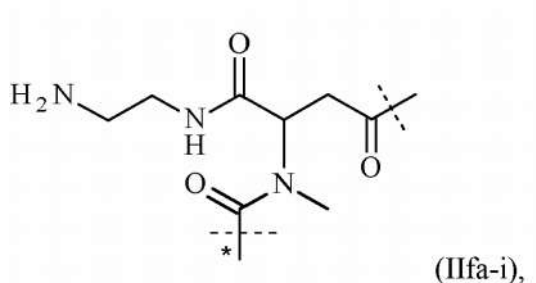
in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, k della formula (IIfa) is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente ciascun c1 della formula (IIfa) è pari a circa 225.

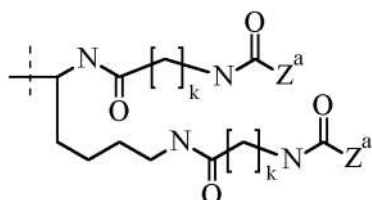
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIfa-i)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

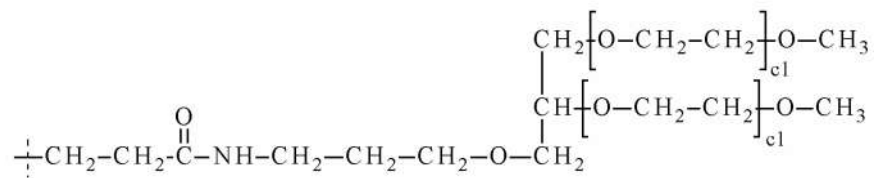
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



in cui

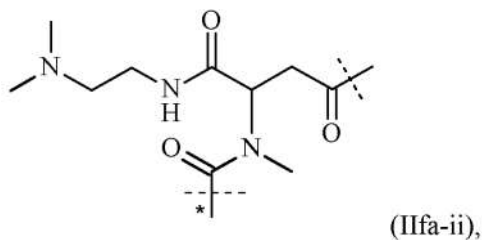
ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente

nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, k della formula (IIfa-i) is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente ciascun c1 della formula (IIfa-i) è pari a circa 225.

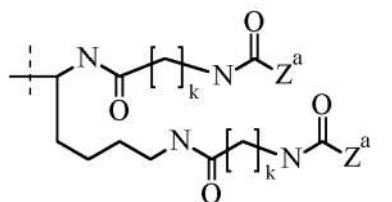
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIfa-ii)



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto di -D che è un raggruppamento a carattere di CNP per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

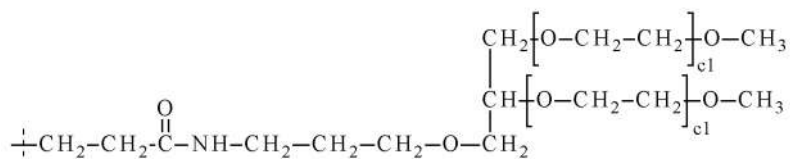
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



in cui

ciascun c_1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente ciascun c_1 della formula (Iifa-ii) è pari a circa 225.

In una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:25.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:30.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:20.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:21.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:22.

In un'altra forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:23.

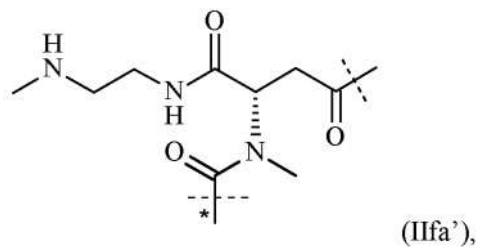
In una forma preferita di realizzazione, il raggruppamento a carattere di

U001.D1.SM.69E

CNP del profarmaco del CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) ha la sequenza della SEQ ID NO:24.

In una forma di realizzazione, il raggruppamento a carattere di CNP è legato a -L1- nel profarmaco CNP della formula (Iifa), (Iifa-i) e (Iifa-ii) attraverso l'azoto del gruppo funzionale amminico N-terminale del CNP.

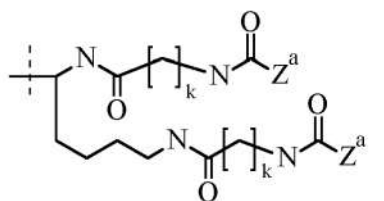
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (Iifa')



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

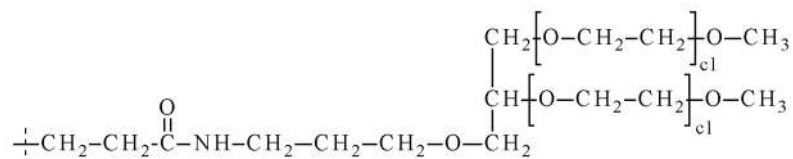
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



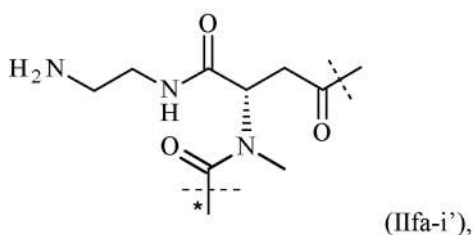
in cui

ciascun $c1$ è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, k della formula (IIfa') is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente ciascun $c1$ della formula (IIfa') è pari a circa 225.

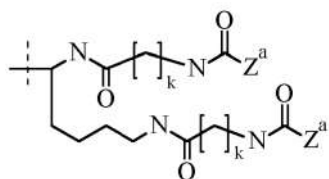
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIfa-i')



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

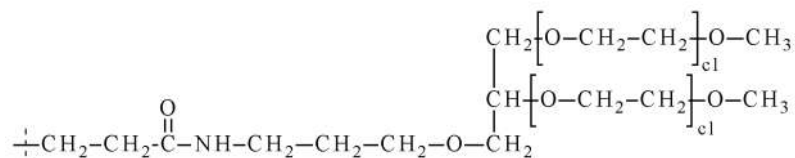
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a $-Z$ avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



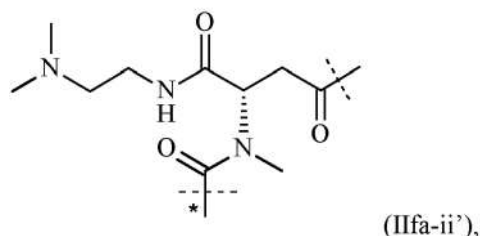
in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, k della formula (IIfa-i) is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente, ciascun c1 della formula (IIfa-i') è pari a circa 225.

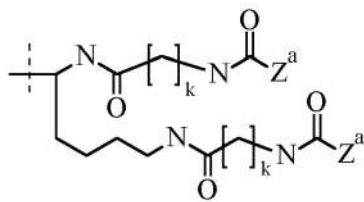
In un'altra forma preferita di realizzazione il profarmaco del CNP della presente invenzione è della formula (IIfa-ii')



in cui

la linea tratteggiata non contrassegnata indica il legame a un azoto fornito dalla catena laterale della lisina in corrispondenza della posizione 26 del raggruppamento a carattere di CNP della SEQ ID NO:24 per mezzo della formazione di un legame ammidico; e

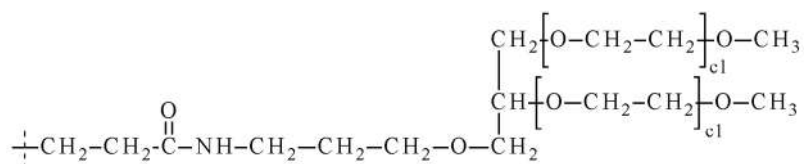
la linea tratteggiata contrassegnata con l'asterisco indica il legame a -Z avente la struttura



in cui

k è 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

ciascun Z^a è



in cui

ciascun c1 è un numero intero di valore compreso indipendentemente nell'intervallo di da 200 a 250.

Preferibilmente, k della formula (IIfa-ii') is 2, 3, 4, 5, 6, o 7.

Preferibilmente ciascun c1 della formula (IIfa-ii') è pari a circa 225.

In un ulteriore aspetto la presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente almeno un agonista del CNP a rilascio controllato della presente invenzione o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione farmaceutica comprende almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco.

L' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco può essere nella sua forma libera (cioè, nella forma di un farmaco libero), può essere nella forma di un coniugato stabile oppure può essere nella forma di un composto a rilascio controllato.

In una forma di realizzazione, almeno un ulteriore raggruppamento o

farmaco biologicamente attivo è un farmaco nella sua forma libera, cioè la composizione farmaceutica della presente invenzione comprende almeno un agonista del CNP a rilascio controllato e almeno un ulteriore farmaco.

Preferibilmente, l'almeno un ulteriore farmaco è scelto dal gruppo consistente di antistaminici, anticorpi anti-FGFR3 umani, forme solubili del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani, inibitori delle tirosin-chinasi, statine, agonisti del CNP, ormone della crescita, IGF-1, ANP, BNP, inibitori delle peptidasi e delle proteasi e inibitori dell'NPR-C.

Un antistaminico preferito è meclozina.

Un inibitore preferito delle tirosin-chinasi è NVP-BGJ398.

Una statina preferita è rosuvastatina.

Un agonista del CNP preferito per l'almeno un ulteriore farmaco è vosoritide.

Inibitori preferiti di peptidasi e proteasi sono inibitori della NEP e della furina.

Un inibitore preferito per la NEP è il thiorphan o il candoxatril.

Inibitori preferiti dell'NPR-C sono il frammento della SEQ ID NO:98 (FGIPMDRIGRNPR) e l'anticorpo B701.

Inibitori preferiti delle tirosin-chinasi sono come descritti nei Brevetti degli Stati Uniti 6329375 e 6344459.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un anticorpo anti-FGFR3 umano.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è una forma solubile di recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani (sFGFR3).

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un inibitore delle tirosin-chinasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è una statina.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un ormone della crescita.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un agonista del CNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è IGF-1.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è ANP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore è BNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un inibitore di peptidasi e proteasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore farmaco è un inibitore dell'NPR-C.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco è nella forma di un coniugato stabile.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco è nella forma di un coniugato stabile comprende almeno un raggruppamento biologicamente attivo coniugato covalentemente tramite un legame stabile a un raggruppamento polimerico, preferibilmente a un

raggruppamento polimerico solubile in acqua, direttamente oppure tramite un raggruppamento distanziatore.

Preferibilmente, tale raggruppamento polimerico, ancora più preferibilmente raggruppamento polimerico solubile in acqua, comprende indipendentemente un polimero scelto dal gruppo consistente di 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietilossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(imminocarbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazeni), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose, idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani, destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile è coniugato

covalentemente tramite un legame stabile a un raggruppamento legante albumina. Preferibilmente, detto raggruppamento legante l'albumina è un raggruppamento alchilico C₈₋₂₄ o un derivato di acido grasso. Derivati di acidi grassi preferiti sono quelli descritti in WO 2005/027978 A2 e WO 2014/060512 A1.

Preferibilmente, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento biologicamente attivo scelto dal gruppo consistente di antistaminici, anticorpi anti-FGFR3 umani, forme solubili del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani (sFGFR3), inibitori delle tirosin-chinasi, statine, agonisti del CNP, ormone della crescita, IGF-1, ANP, BNP, inibitori delle peptidasi e delle proteasi e inibitori dell'NPR-C.

Un antistaminico preferito è meclozina.

Un inibitore preferito delle tirosin-chinasi è NVP-BGJ398.

Una statina preferita è rosuvastatina.

Un agonista di CNP preferito per l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo è vosoritide.

Inibitori preferiti di peptidasi e proteasi sono inibitori della NEP e della furina.

Un inibitore preferito per la NEP è il thiorphan o il candoxatril.

Inibitori preferiti dell'NPR-C sono il frammento della SEQ ID NO:98 (FGIPMDRIGRNPR) e l'anticorpo B701.

Inibitori preferiti delle tirosin-chinasi sono come descritti nei Brevetti degli Stati Uniti 6329375 e 6344459.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento

biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato comprende un raggruppamento a carattere di anticorpo anti-FGFR3 umano.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende una forma solubile di raggruppamento a carattere di recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umano (sFGFR3).

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di inibitore delle tirosin-chinasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di statina.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di ormone della crescita.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di agonista del CNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di IGF-1.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di ANP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di BNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di inibitore di peptidasi e proteasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un coniugato stabile comprende un raggruppamento a carattere di inibitore dell'NPR-C.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento o farmaco biologicamente attivo è nella forma di un composto a rilascio controllato.

Preferibilmente, l'almeno un ulteriore raggruppamento o farmaco biologicamente attivo nella forma di un composto a rilascio controllato comprende almeno un raggruppamento o farmaco biologicamente attivo scelto dal gruppo consistente di antistaminici, anticorpi anti-FGFR3 umani, forme solubili del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani (sFGFR3), inibitori delle tirosin-chinasi, statine, agonisti del CNP, ormone della crescita, IGF-1, ANP, BNP, inibitori delle peptidasi e delle proteasi, inibitori delle tirosine chinasi, e inibitori dell'NPR-C.

Un antistaminico preferito è meclozina.

Un inibitore delle tirosin-chinasi preferito è NVP-BGJ398.

Una statina preferita è rosuvastatina.

Un agonista del CNP preferito per l' almeno un ulteriore farmaco è vosoritide.

Inibitori preferiti di peptidasi e proteasi sono inibitori della NEP e della furina.

Un inibitore preferito per la NEP è il thiorphan o il candoxatril.

Inibitori preferiti dell'NPR-C sono il frammento della SEQ ID NO:98 (FGIPMDRIGRNPR) e l'anticorpo B701.

Inibitori preferiti delle tirosin-chinasi sono come descritti nei Brevetti degli Stati Uniti 6329375 e 6344459.

In una forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di anticorpo anti-FGFR3 umano.

In un'altra forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende una forma solubile del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umano.

In un'altra forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di inibitore delle tirosine

chinasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di statina.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ormone della crescita.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di agonista del CNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di IGF-1.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ANP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di BNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di inibitore delle peptidasi e proteasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento

biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di inibitore dell'NPR-C.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato è insolubile in acqua.

Preferibilmente, questo composto a rilascio controllato insolubile in acqua è scelto dal gruppo consistente di cristalli, nanoparticelle, microparticelle, nanosfere e microsfele.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è un cristallo comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una nanoparticella comprendente un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una microparticella comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una nanosfera comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una microsfera comprendente un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una vescicola comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo. Preferibilmente, questa vescicola comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo è una micella, liposoma o polimersoma.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è una micella comprendente almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è un liposoma comprendente un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico. Preferibilmente, questo liposoma è scelto dal gruppo consistente di aquasomi; vescicole a carattere di tensioattivi non ionici, come niosomi e proniosomi; liposomi cationici, come LeciPlex; transfersomi; etosomi; ufasomi; sfingosomi; e farmacosomi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua è un polimersoma comprendente un raggruppamento o

farmaco a carattere di antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua comprende almeno un raggruppamento biologicamente attivo o farmaco inglobato non covalentemente in un polimero insolubile in acqua. Preferibilmente, tale polimero insolubile in acqua comprende un polimero scelto dal gruppo costituito da 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietilossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(immino-carbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazenii), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose, idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani, destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

In una forma preferita di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua comprende almeno un farmaco o raggruppamento biologicamente attivo inglobato non covalentemente in poli(acidi lattico-co-glicolico) (PLGA).

In un'altra forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua comprende almeno un raggruppamento biologicamente attivo coniugato covalentemente e reversibilmente a un polimero insolubile in acqua. Preferibilmente, tale polimero insolubile in acqua comprende un polimero scelto dal gruppo costituito da 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietilossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(imminocarbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazeni), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose,

idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani, destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

Preferibilmente, l'almeno un ulteriore raggruppamento o farmaco biologicamente attivo nella forma di un composto a rilascio controllato insolubile in acqua comprende almeno un raggruppamento o farmaco biologicamente attivo scelto dal gruppo consistente di antistaminici, anticorpi anti-FGFR3 umani, forme solubili del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani (sFGFR3), inibitori delle tirosin-chinasi, statine, agonisti del CNP, ormone della crescita, IGF-1, ANP, BNP, inibitori delle peptidasi e delle proteasi, inibitori delle tirosine chinasi, e inibitori dell'NPR-C.

Un antistaminico preferito è meclozina.

Un inibitore delle tirosin-chinasi preferito è NVP-BGJ398.

Una statina preferita è rosuvastatina.

Un agonista del CNP preferito per l'almeno un ulteriore farmaco è vosoritide.

Inibitori preferiti di peptidasi e proteasi sono inibitori della NEP e della furina.

Un inibitore preferito per la NEP è il thiorphan o il candoxatril.

Inibitori preferiti dell'NPR-C sono il frammento della SEQ ID NO:98 (FGIPMDRIGRNPR) e l'anticorpo B701.

Inibitori preferiti delle tirosin-chinasi sono come descritti nei Brevetti degli Stati Uniti 6329375 e 6344459.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di anticorpo anti-FGFR3 umano.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende una forma solubile di raggruppamento o farmaco a carattere di recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umano (sFGFR3).

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un inibitore delle tirosin-chinasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di statina.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ormone della crescita.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di agonista di CNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di IGF-1.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ANP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di BNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di inibitore di peptidasi e proteasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato insolubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco inibitore dell'NPR-C.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento

biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato è solubile in acqua.

In una forma di realizzazione, l' almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato solubile in acqua comprende almeno un raggruppamento biologicamente attivo coniugato covalentemente tramite un legame reversibile a un raggruppamento polimerico solubile in acqua, direttamente oppure tramite un raggruppamento distanziatore.

Preferibilmente, tale raggruppamento polimerico solubile in acqua comprende un polimero scelto dal gruppo costituito da 2-metacriloil-ossietil fosfoil coline, poli(acidi acrilici), poli(acrilati), poli(acrilammidi), polimeri poli(alchilossi), poli(ammidi), poli(ammidoammine), poli(amminoacidi), poli(anidridi), poli(aspartammidi), poli(acidi butirrici), poli(acidi glicolici), polibutilentereftalati, poli(caprolattoni), poli(carbonati), poli(cianacrilati), poli(dimetilacrilammidi), poli(esteri), poli(etilene), poli(etilenglicoli), poli(etilenossidi), poli(etil fosfati), poli(etilossazoline), poli(acidi glicolici), poli(idrossietilacrilati), poli(idrossietil-ossazoline), poli(idrossimetacrilati), poli(idrossipropilmetacrilammidi), poli(idrossipropilmetacrilati), poli(idrossipropilossazoline), poli(imminocarbonati), poli(acidi lattici), polimeri poli(acidi lattico-co-glicolico), poli(metacrilammidi), poli(metacrilati), poli(metilossazoline), poli(organofosfazeni), poli(ortoesteri), poli(ossazoline), poli(propilenglicoli), poli(silossani), poli(uretani), poli(alcoli vinilici), poli(vinilammine), poli(vinilmetileteri), poli(vinilpirrolidoni), siliconi, cellulose, carbometilcellulose, idrossipropilmetilcellulose, chitine, chitosani, destrani,

destrine, gelatine, acidi ialuronici e derivati, acidi ialuronici funzionalizzati, mannani, pectine, ramnagalatturonani, amidi, idrossialchilamidi, idrossietilamidi e altri polimeri a base di carboidrati, xilani e loro copolimeri.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di composto a rilascio controllato solubile in acqua è coniugato covalentemente attraverso un legame stabile a un raggruppamento legante l'albumina. Preferibilmente, detto raggruppamento legante l'albumina è un raggruppamento alchilico C₈₋₂₄ o un derivato di acido grasso. Derivati di acidi grassi preferiti sono quelli descritti in WO 2005/027978 A2 e WO 2014/060512 A1.

Preferibilmente, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo nella forma di un composto a rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento biologicamente attivo scelto dal gruppo consistente di antistaminici, anticorpi anti-FGFR3 umani, forme solubili del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umani, inibitori delle tirosin-chinasi, statine, agonisti del CNP, ormone della crescita, IGF-1, ANP, BNP, inibitori delle peptidasi e delle proteasi e inibitori dell'NPR-C.

Un antistaminico preferito è meclozina.

Un inibitore delle tirosin-chinasi preferito è NVP-BGJ398.

Una statina preferita è rosuvastatina.

Un agonista del CNP preferito per l'almeno un ulteriore farmaco è vosoritide.

Inibitori preferiti di peptidasi e proteasi sono inibitori della NEP e della furina.

Un inibitore preferito per la NEP è il thiorphan o il candoxatril.

Inibitori preferiti dell'NPR-C sono il frammento della SEQ ID NO:98 (FGIPMDRIGRNPR) e l'anticorpo B701.

Inibitori preferiti delle tirosin-chinasi sono come descritti nei Brevetti degli Stati Uniti 6329375 e 6344459.

In una forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di antistaminico.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di anticorpo anti-FGFR3 umano.

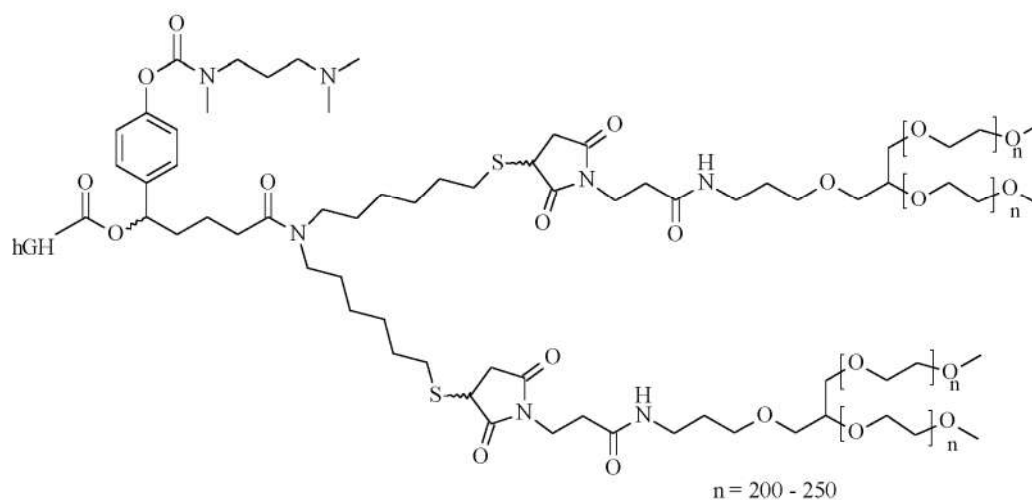
In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende una forma solubile di raggruppamento o farmaco a carattere di recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti umano (sFGFR3).

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un inibitore delle tirosin-chinasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere

di statina.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ormone della crescita. Un composto dell'ormone della crescita a rilascio controllato solubile in acqua preferito è il composto 2 dell'esempio 2 di WO2016/079114A1. In accordo con ciò, un composto dell'ormone della crescita a rilascio controllato solubile in acqua preferito ha la seguente struttura



In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di agonista di CNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un composto a rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di IGF-1.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio

controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di ANP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di BNP.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di inibitore di peptidasi e proteasi.

In un'altra forma di realizzazione, l'almeno un ulteriore raggruppamento biologicamente attivo o farmaco nella forma di un (composto a) rilascio controllato solubile in acqua comprende un raggruppamento o farmaco a carattere di NPR-C.

Un altro aspetto della presente invenzione è la composizione farmaceutica della presente invenzione per l'uso come un medicamento.

Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 per l'uso nel trattamento di una patologia, in cui la patologia è acondroplasia, ipocondroplasia, bassa statura, nanismo, osteocondrodisplasia, displasia tanatofora, osteogenesi imperfetta, acondrogenesi, condrodisplasia punctata, acondroplasia omozigote, displasia camptomelica, ipofosfatasi letale congenita, osteogenesi imperfetta di tipo letale perinatale, sindromi da polidattilia a costole corte, condrodisplasia punctata di tipo rizomelico, displasia metafisaria di tipo Jansen, displasia spondiloepifisaria congenita, atelosteogenesi, displasia

diastrofica, femore corto congenito, displasia mesomelica di tipo Langer, displasia mesomelica di tipo Niev-ergelt, sindrome di Robinow, sindrome di Reinhardt, acrodisostosi, disostosi periferica, displasia di Kniest, fibrocondrogenesi, sindrome di Roberts, displasia acromesomelica, micromelia, sindrome di Morquio, sindrome di Kniest, displasia metatrofica, displasia spondiloepimetafisaria, neurofibromatosi, sindrome di Legius, sindrome di LEOPARD, sindrome di Noonan, fibromatosi gengivale ereditaria, neurofibromatosi di tipo 1, sindrome di Legius, sindrome cardiofaciocutanea, sindrome di Costello, deficit di SHOX, bassa statura idiopatica, deficit dell'ormone della crescita, osteoartrite, disostosi cleidocranica, craniosinostosi (ad esempio, sindrome di Muenke, sindrome di Crouzon, sindrome di Apert, sindrome di Jackson-Weiss, sindrome di Pfeiffer, o sindrome dermoscheletrica di Crouzon), brachidattilia, camptodattilia, polidattilia, sindattilia, displasia dissegmentale, encondromatosi, displasia fibrosa, esostosi multiple ereditarie, rachitismo ipofosfatemico, sindrome di Jaffe-Lichtenstein, sindrome di Marfan, sindrome di McCune-Albright, osteopetrosi o osteopoichilosi

In un'altra forma di realizzazione, detto medicamento è impiegato nel trattamento di un disturbo oftalmico, come glaucoma e/o pressione intraoculare elevata.

In un'altra forma di realizzazione, detto medicamento è impiegato nel trattamento di una patologia cancerosa associata con l'iperattivazione di FGFR3, ad esempio mieloma multiplo, sindrome mieloproliferativa, leucemia, leucemia plasmacellulare, linfoma, glioblastoma, cancro alla prostata, cancro alla vescica o cancro mammario.

In un'altra forma di realizzazione, detto medicamento è impiegato nel trattamento di un disturbo della muscolatura liscia vascolare, preferibilmente scelto dal gruppo consistente di ipertensione, restenosi, arteriosclerosi, insufficienza cardiaca scompensata acuta, insufficienza cardiaca congestizia, edema cardiaco, edema renale, edema epatico, insufficienza renale acuta e insufficienza renale cronica.

In un'altra forma di realizzazione, detto medicamento è impiegato nel trattamento di shock emorragico.

Preferibilmente, detto medicamento è impiegato nel trattamento di un fenotipo di acondroplasia scelto dal gruppo costituito da ritardo della crescita, deformità del cranio, difetti ortodontici, compressione del midollo cervicale, stenosi spinale, idrocefalo, perdita dell'udito dovuta a otite cronica, patologia cardiovascolare, patologia neurologica e obesità.

In misura massimamente preferibile, detto medicamento è impiegato nel trattamento di acondroplasia.

Un altro aspetto della presente invenzione è la composizione farmaceutica della presente invenzione per uso nel trattamento di un paziente affetto da un disturbo che trae beneficio dalla stimolazione della crescita.

Preferibilmente, il paziente è un paziente a carattere di mammifero, più preferibilmente un paziente umano.

Preferibilmente, tali disturbi che traggono beneficio dalla stimolazione della crescita sono scelti dal gruppo comprendente acondroplasia, ipocondroplasia, bassa statura, nanismo, osteocondrodysplasie, displasia tanatofora, osteogenesi imperfetta, acondrogenesi, condrodysplasia punctata, acondroplasia omozigote,

displasia camptomelica, ipofosfatasi letale congenita, osteogenesi imperfetta di tipo letale perinatale, sindromi da polidattilia a costole corte, condrodiplosia punctata di tipo rizomelico, displasia metafisaria di tipo Jansen, displasia spondiloepifisaria congenita, atelosteogenesi, displasia diastrofica, femore corto congenito, displasia mesomelica di tipo Langer, displasia mesomelica di tipo Nievergelt, sindrome di Robinow, sindrome di Reinhardt, acrodisostosi, disostosi periferica, Displasia di Kniest, fibrocondrogenesi, sindrome di Roberts, displasia acromesomelica, micromelia, sindrome di Morquio, sindrome di Kniest, displasia metatofica e displasia spondiloepimetafisaria. In misura massimamente preferibile, il disturbo che trae beneficio dalla stimolazione della crescita è l'acondroplasia.

Se l'agonista del CNP è un polipeptide, tale polipeptide può essere preparato per mezzo di metodi standard di sintesi dei peptidi in fase solida, ad esempio mediante chimica in tecnologia Boc (R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85(14): 2149-2154 (1963)). In alternativa, è possibile impiegare la chimica in tecnologia Fmoc (del fluorenilmetossicarbonile).

Metodi noti nella tecnica possono essere impiegati allo scopo di migliorare la purezza e/o la resa, inclusi l'impiego di pseudoprolina o altri blocchi costruttivi dipeptidici, accoppiamento di frammenti e altri (J.Wade et al., Lett. Pept. Sci., 7(2):107- 112 (2000); Y.Fujiwara et al., Chem. Pharm.Bull., 44(7):1326-1331 (1996); P. Cherkupally et al., Eur. J. Org. Chem., 6372-6378 (2013)).

In alternativa, se l'agonista del CNP è un polipeptide, tale polipeptide può essere prodotto mediante processi di sintesi ricombinanti.

Fig. 1: Struttura del CNP secondo la SEQ ID NO:1.

ESEMPI

Materiali e metodi

CNP SEQ ID No:1 è stato ottenuto dalla Bachem AG, Bubendorf, Svizzera (CNP-22, umano, numero di catalogo H-1296). CNP-34 SEQ ID No:40 e CNP-38 SEQ ID No:24 sono stati ottenuti dalla CASLO ApS, Kongens Lyngby, Danimarca.

CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina CTC avente N-terminale protetto con Boc e catena laterale di Lys26 protetta con ivDde (sintetizzato mediante strategia Fmoc) è stato ottenuto dalla CASLO ApS, Kongens Lyngby, Danimarca.

CNP-34 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP Tentagel avente N-terminale protetto con Boc e catena laterale di Lys12, Lys16 o Lys22 protetta con ivDde (sintetizzato mediante strategia Fmoc) è stato ottenuto dalla Peptide Specialty Laboratories GmbH, Heidelberg, Germania. protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP Tentagel avente N-terminale libero (sintetizzato mediante strategia Fmoc) è stato ottenuto dalla Peptide Specialty Laboratories GmbH, Heidelberg, Germania.

Metossi PEG ammina da 5 kDa è stata ottenuta dalla Rapp Polymere GmbH, Tuebingen, Germania. Tutti gli altri PEG utilizzati in questo lavoro sono stati acquisiti dalla NOF Europe N.V., Grobbendonk, Belgio.

Fmoc-N-Me-Asp(OtBu)-OH è stato ottenuto dalla Bachem AG, Bubendorf, Svizzera. Acido S-tritil-6-mercaptoesanoico è stato acquistato dalla Polypeptide, Strasburgo, Francia. HATU è stato ottenuto dalla Merck Biosciences GmbH, Schwalbach/Ts, Germania.

Alcol 2,4-dimetilbenzilico è stato ottenuto dalla abcr GmbH, Karlsruhe, Germania.

Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH è stato ottenuto dalla Peptide International Inc., Louisville, KY, USA.

Endopeptidasi neutra (NEP) è stata ottenuta dalla Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Germania.

Tutte le altre specie chimiche e reagenti sono stati acquistate dalla Sigma Aldrich GmbH, Taufkirchen, Germania.

Siringhe equipaggiate con fritte in polietilene (MultiSynTech GmbH, Witten, Germania) sono state utilizzate come recipienti di reazione oppure per il lavaggio di stadi per resine peptidiche.

Procedura generale per la rimozione di gruppo protettore ivDde dai CNP protetti in corrispondenza della catena laterale su resina

La resina è stata prerigonfiata in DMF per 30 minuti e il solvente è stato scartato. Il gruppo protettore ivDde è stato rimosso mediante incubazione della resina con DMF/idrato di idrazina 4/1 (in volume/volume, 2.5 mL/g di resina) per 8 x 15 minuti. Per ciascuno stadio è stata utilizzata soluzione di DMF/idrato di idrazina preparata di fresco. Infine, la resina è stata lavata con DMF (10 x), DCM (10 x) e è stata essiccata sotto vuoto.

Purificazione mediante RP-HPLC

Per l'RP-HPLC preparativa sono stati utilizzati un'unità di controllo Waters 600 e un rilevatore 2487 Dual Absorbance Detector, equipaggiato con le seguenti colonne: Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 5 µm, 150 x 10 mm, portata 6 mL/minuti, o Waters XBridge™ BEH300 Prep C18 10 µm, 150 x 30 mm, portata

40 mL/min. Sono stati utilizzati gradienti lineari di sistema solvente A (acqua contenente lo 0.1 % di TFA in volume/volume oppure HCl concentrato allo 0.01 % in volume/volume) e sistema solvente B (acetonitrile contenente lo 0.1 % di TFA in volume/volume oppure HCl concentrato allo 0.01 % in volume/volume).

Le frazioni ottenute mediante HPLC contenenti prodotto sono state riunite e liofilizzate se non diversamente specificato.

Cromatografia a flash

Le purificazioni a flash sono state condotte su un sistema Isolera One system dalla Biotage AB, Svezia, con l'impiego di cartucce di silice Biotage KP-Sil e n-eptano e acetato di etile quali eluenti. I prodotti sono stati rilevati a 254 nm.

Metodi analitici

La LC (UPLC)-MS analitica a prestazioni ultraelevate è stata effettuata su un sistema Waters Acquity equipaggiato con una Colonna Waters C18 BEH300 [2.1 x 50 mm, dimensione delle particelle 1.7 µm, portata: 0.25 mL/minuto; solvente A: acqua contenente lo 0.04 % di TFA (in volume/volume), solvente B: acetonitrile contenente lo 0.05 % di TFA (in volume/volume)] accoppiato a uno spettrometro di massa LTQ Orbitrap Discovery dalla Thermo Scientific o accoppiato a un Waters Micromass ZQ.

Cromatografia di esclusione dimensionale (SEC) è stata effettuata con l'impiego di un sistema Amersham Bioscience AEKTAbasic equipaggiato con una colonna Superdex 200 5/150 GL (Amersham Bioscience/GE Healthcare) equipaggiata con un filtro di entrata da 0.45 µm, se non diversamente specificato. Fosfato di sodio 20 mM, 140 mM di NaCl, pH 7.4, è stato utilizzato quale fase

mobile.

Data la natura reversibile dell'attacco di -L¹ a -D, misurazioni della stabilità della NEP e dell'affinità per il recettore sono state effettuate con l'impiego di analoghi stabili dei farmaci precursori del CNP della presente invenzione, cioè sono state effettuate con l'impiego di strutture simili a quelle dei farmaci precursori del CNP della presente invenzione che, anziché un attacco reversibile di -Z a -D hanno un attacco stabile.

Questo è stato necessario, perché i farmaci precursori del CNP della presente invenzione avrebbero potuto rilasciare CNP nel corso dell'esperimento e detto CNP rilasciato avrebbe potuto influenzare il risultato.

Quantification of plasma total CNP-38 concentrations

Le concentrazioni totali nel plasma del CNP-38 (CNP-38 coniugato e rilasciato-38) sono state determinate mediante quantificazione del peptide firma N-terminale (sequenza: LQEHPNAR) e del peptide firma C-terminale (sequenza: IGSMGLGC) dopo digestione triptica.

L'analisi LC-MS è stata condotta con l'impiego di un sistema per UPLC Agilent 1290 accoppiato a uno spettrometro di massa Agilent 6550 iFunnel Q-TOF tramite una sonda ESI. La cromatografia è stata effettuata su una Colonna analitica Waters Acquity BEH300 C18 (50 x D.I. 2.1 mm, dimensione delle particelle 1.7 µm) con prefiltrazione a una portata pari a 0.25 mL/minuto (T = 25 °C). Acqua (di qualità per UPLC) contenente acido formico allo 0.2 % (in volume/volume) è stata impiegata quale fase mobile A e acetonitrile (di qualità per UPLC) con acido formico allo 0.2 % quale fase mobile B. Il sistema a gradiente ha compreso un breve stadio isocratico ai parametri iniziali pari allo 0.1

% di B per 3.0 minuti seguito da un aumento lineare dallo 0.1 % di B al 16 % di B in 17 minuti. L'analisi mediante spettrometria di massa è stata eseguita nella modalità di monitoraggio a singolo (SIM), monitorando gli ioni m/z 482.75 $[M+2H]^{2+}$ (N-terminale) e m/z 824.36 $[M+H]^{1+}$ (C-terminale). Quale standard interno è stato impiegato peptide CNP-38 deuterato.

Gli standard di calibrazione del coniugato del CNP-38 in plasma privo dell'analita di interesse sono stati preparati come segue: il plasma di cynomolgus litio eparina congelato è stato prima omogeneizzato, quindi è stato centrifugato per 5 minuti. Le formulazioni contenenti coniugato del CNP-38 sono state diluite a dare una soluzione di lavoro di 10 $\mu\text{g/mL}$ (di equivalenti del coniugato del CNP-38) in DMSO e sono state aggiunte al plasma privo dell'analita di interesse a concentrazioni comprese tra 9.3 ng/100 μL (di equivalenti del coniugato del CNP-38) e 139.5 ng/100 μL (di equivalenti del coniugato del CNP-38). Queste soluzioni sono state impiegate per la generazione di una curva di calibrazione. Le curve di calibrazione sono state pesate con fattore $1/x^2$ per entrambi i peptidi firma (N- e C-terminale). Per il controllo qualità, tre campioni di controllo qualità sono stati preparati conformemente ai contenuti pari a 116.2 ng/100 μL (QC elevato, equivalenti del coniugato del CNP-38), 69.75 ng/100 μL (QC medio, equivalenti del coniugato del CNP-38) e 23.25 ng /100 μL (QC ridotto, equivalenti del coniugato del CNP-38).

Per la preparazione dei campioni, la precipitazione delle proteine è stata effettuata mediante aggiunta di 300 μL di metanolo raffreddato preliminarmente (0 °C) a 100 μL del campione contenente plasma. 200 μL del surnatante sono stati trasferiti in una nuova piastra a pozzetti e sono stati fatti evaporare a secchezza

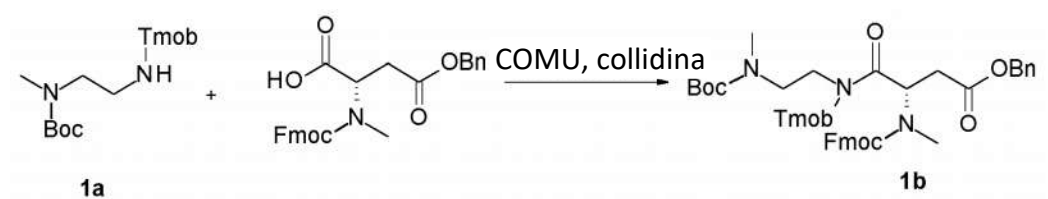
(sotto una leggera corrente di azoto a 35 °C). 100 µL di solvente di ricostituzione (tampone di digestione Thermo, numero d'ordine 60109-101, Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich, Germania) sono stati utilizzati per sciogliere il residuo. 20 µg di tripsina (numero d'ordine V5111, Promega GmbH, Mannheim, Germania) sono stati sciolti in 20 µL di acido acetico 10 mM. 2 µL della soluzione contenente tripsina sono stati aggiunti a ciascuna cavità.

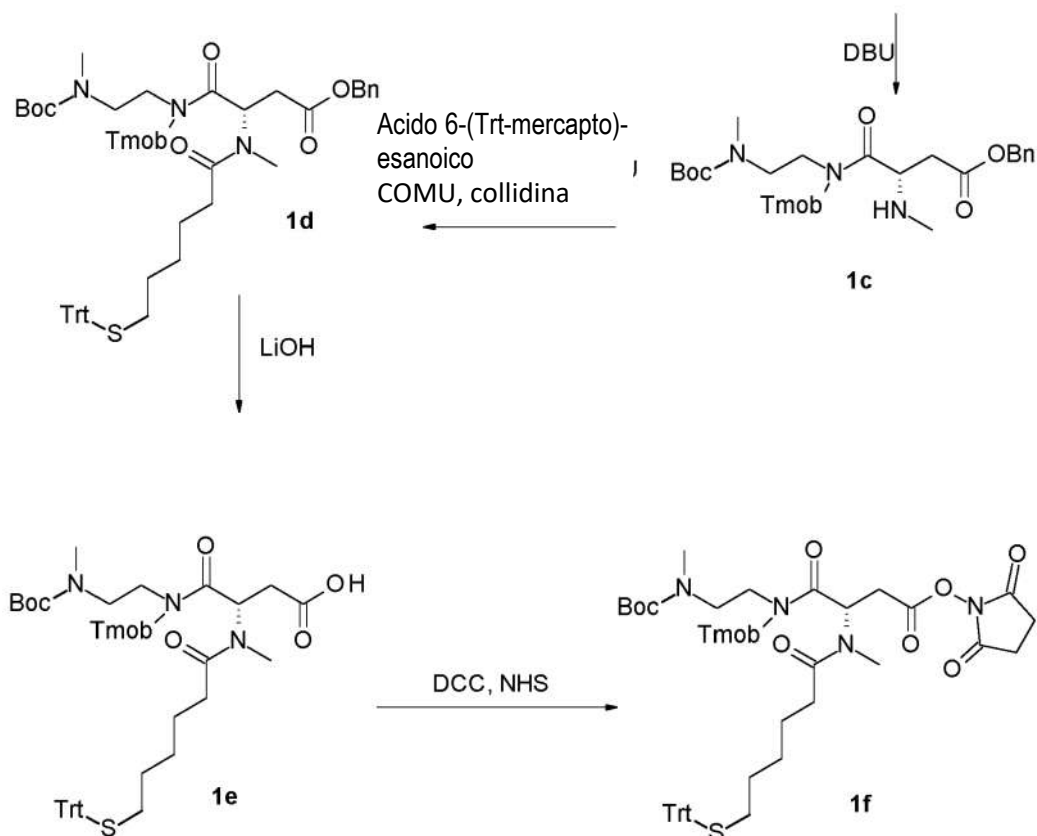
Dopo incubazione per 4 ore a 37 °C (bagno d'acqua), 5 µL di una soluzione 0.5 M di TCEP sono stati aggiunti a ciascuna cavità e sono stati incubati ancora una volta per 5 minuti a 96 °C. Dopo che i campioni si erano raffreddati alla temperatura ambiente, sono stati aggiunti 3 µL di acetonitrile. I prodotti di eluizione sono stati trasferiti in provette. 10 µL sono stati iniettati nel Sistema per UPLC-MS.

Esempio 1

Sintesi del reagente linker 1f

Il reagente linker 1f è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:





A una soluzione di N-metil-N-Boc-etilendiammina (2 g, 11.48 mmoli) e NaCNBH₃ (819 mg, 12.63 mmoli) in MeOH (20 mL) è stata aggiunta 2,4,6-trimetossibenzaldeide (2.08 g, 10.61 mmoli) in porzioni. La miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 90 minuti, è stata acidificata con HCl 3 M (4 mL) e è stata tenuta agitata per altri 15 minuti. La miscela di reazione è stata aggiunta a una soluzione satura di NaHCO₃ (200 mL) e è stata estratta 5 volte con CH₂Cl₂. Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e i solventi sono stati fatti evaporare sotto pressione ridotta. L’N-metil-N-Boc-N’-Tmob-etilendiammina 1a risultante è stata essiccata sotto vuoto e è stata utilizzata nello stadio di reazione successivo senza ulteriore purificazione.

Resa: 3.76 g (11.48 mmoli, purezza pari all’89 %, 1a : prodotto doppio protetto con Tmob = 8 : 1)

U001.D1.SM.69E

MS: m/z 355.22 = $[M+H]^+$, (massa monoisotopica calcolata = 354.21).

A una soluzione di 1a (2 g, 5.65 mmoli) in CH_2Cl_2 (24 mL) sono stati aggiunti COMU (4.84 g, 11.3 mmoli), N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH (2.08 g, 4.52 mmoli) e 2,4,6-collidina (2.65 mL, 20.34 mmoli). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 3 ore alla temperatura ambiente, è stata diluita con CH_2Cl_2 (250 mL) e è stata lavata 3 volte con H_2SO_4 0.1 M (100 mL) e 3 volte con soluzione salina (100 mL). Le fasi acquose sono state riestratte con CH_2Cl_2 (100 mL). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 , sono state filtrate e il residuo è stato concentrato fino a un volume pari a 24 mL. Il composto 1b è stato purificato con l'impiego di cromatografia a flash.

Resa: 5.31 g (148 %, 6.66 mmoli)

MS: m/z 796.38 = $[M+H]^+$, (massa monoisotopica calcolata = 795.37).

A una soluzione di 1b (5.31 g, max. 4.52 mmoli con riferimento a N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH) in THF (60 mL) è stato aggiunto DBU (1.8 mL, 3 % in volume/volume). La soluzione è stata tenuta agitata per 12 minuti alla temperatura ambiente, è stata diluita con CH_2Cl_2 (400 mL) e è stata lavata 3 volte con H_2SO_4 0.1 M (150 mL) e 3 volte con soluzione salina (150 mL). Le fasi acquose sono state riestratte con CH_2Cl_2 (100 mL). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na_2SO_4 e sono state filtrate. Il composto 1c è stato isolato dopo evaporazione del solvente e è stato utilizzato nella reazione successiva senza ulteriore purificazione.

MS: m/z 574.31 = $[M+H]^+$, (massa monoisotopica calcolata = 573.30).

Il composto 1c (5.31 g, 4.52 mmoli, grezzo) è stato sciolto in acetonitrile (26 mL) e sono stati aggiunti COMU (3.87 g, 9.04 mmoli), acido 6-tritilmercapto-

esanoico (2.12 g, 5.42 mmoli) e 2,4,6-collidina (2.35 mL, 18.08 mmoli). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 4 ore alla temperatura ambiente, è stata diluita con CH₂Cl₂ (400 mL) e è stata lavata 3 volte con H₂SO₄ 0.1 M (100 mL) e 3 volte con soluzione salina (100 mL). Le fasi acquose sono state riestratte con CH₂Cl₂ (100 mL). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, sono state filtrate e il composto 1d è stato isolato dopo evaporazione del solvente. Il prodotto 1d è stato purificato con l'impiego di cromatografia a flash.

Resa: 2.63 g (62 %, purezza pari al 94 %)

MS: m/z 856.41 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 855.41).

A una soluzione di 1d (2.63 g, 2.78 mmoli) in i-PrOH (33 mL) e H₂O (11 mL) è stato aggiunto LiOH (267 mg, 11.12 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta agitata per 70 minuti alla temperatura ambiente. La miscela è stata diluita con CH₂Cl₂ (200 mL) e è stata lavata 3 volte con H₂SO₄ 0.1 M (50 mL) e 3 volte con soluzione salina (50 mL). Le fasi acquose sono state riestratte con CH₂Cl₂ (100 mL). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, sono state filtrate e il composto 1e è stato isolato dopo evaporazione del solvente. Il composto 1e è stato purificato con l'impiego di cromatografia a flash.

Resa: 2.1 g (88 %)

MS: m/z 878.4 = [M+Na]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 855.40).

A una soluzione di 1e (170 mg, 0.198 mmoli) in DCM anidro (4 mL) sono state aggiunte DCC (123 mg, 0.59 mmoli), e una quantità catalitica di DMAP. Dopo 5 minuti è stata aggiunta N-idrossi-succinimide (114 mg, 0.99 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 1 ora. La miscela di reazione è stata filtrata, il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il

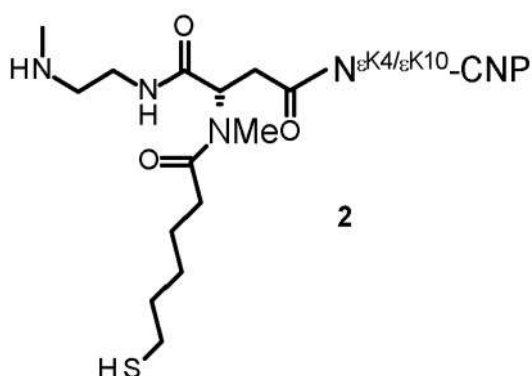
residuo è stato ripreso in acetonitrile al 90 % più TFA allo 0.1 % (3.4 mL). La miscela grezza è stata purificata mediante RP-HPLC. Le frazioni contenenti prodotto sono state rese neutre con tampone fosfato 0.5 M a pH 7.4 e sono state concentrate. La fase acquosa rimanente è stata estratta con DCM e il composto 1f è stato isolato dopo evaporazione del solvente.

Resa: 154 mg (81 %)

MS: m/z 953.4 = $[M+H]^+$, (massa monoisotopica calcolata = 952.43).

Esempio 2

Sintesi del tiolo monolinker N^{εK4/εK10}-CNP 2, del tiolo monolinker N^{εK4}-CNP 2c e del tiolo monolinker N^{εK10}-CNP 2d



Tiolo monolinker N^{εK4/εK10}-CNP (miscela di regioisomeri con linker coniugato in corrispondenza del gruppo amminico della catena laterale di Lys4 o Lys10) 2 viene preparato sciogliendo CNP-22 (5.2 μmoli) in 0.6 mL di DMSO. Sono stati aggiunti 0.15 mL di tampone borato 0.375 M, regolato a pH 8.5 con tetrabuttil-ammonio idrossido idrato, 60 μL di DIPEA e il composto 1f (6.1 mg, 7.1 μmoli) in 0.34 mL di DMSO e la miscela è stata tenuta agitata per 30 minuti alla temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con 2 mL di acetonitrile in acqua 1/1 (in volume/volume) e 200 μL di AcOH e il coniugato

monolinker $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP protetto viene isolato dalla miscela di reazione mediante RP-HPLC.

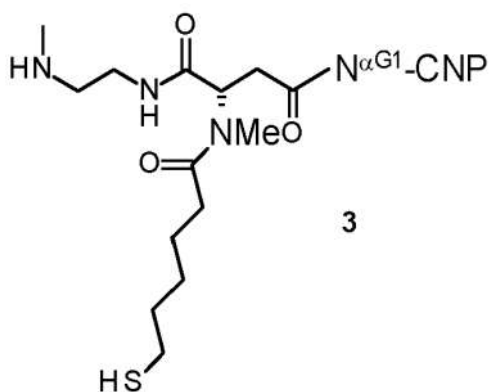
Gradienti RP-HPLC ottimizzati possono essere impiegati per l'isolamento di tiolo monolinker $N^{\epsilon K4}$ -CNP 2a e tiolo monolinker $N^{\epsilon K10}$ -CNP 2b.

La rimozione dei gruppi protettori viene effettuata mediante trattamento di frazioni contenenti prodotto liofilizzate con 0.6 mL di HFIP/TFA/TES/acqua 90/10/2/2 (in volume/volume/volume/volume) per 1 ora alla temperatura ambiente. Il tiolo monolinker $N^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNP deprotetto 2 viene purificato mediante RP-HPLC. L'identità e la purezza del prodotto vengono determinate mediante ESI-LCMS.

Tiolo monolinker $N^{\epsilon K4}$ -CNP deprotetto 2c e tiolo monolinker $N^{\epsilon K10}$ -CNP 2d possono essere ottenuti in maniera analoga a partire da 2a e 2b, rispettivamente.

Esempio 3

Sintesi di tiolo monolinker $N^{\alpha G1}$ -CNP 3



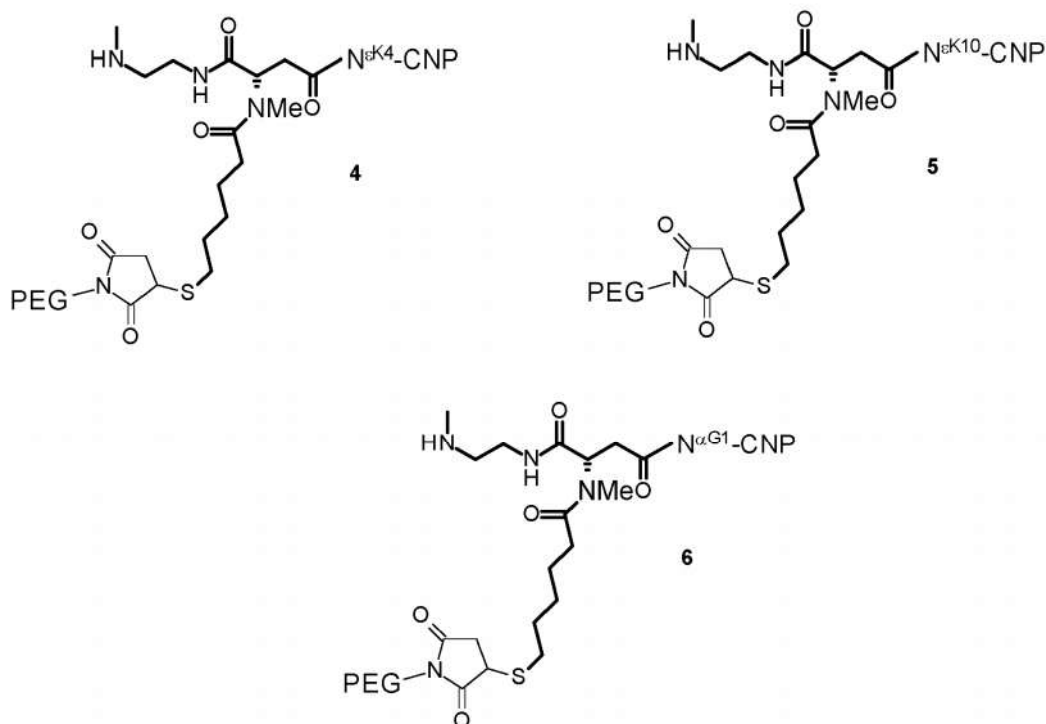
Tiolo monolinker $N^{\alpha G1}$ -CNP 3 viene preparato sciogliendo CNP-22 (5.2 μ mol) in 0.6 mL di DMSO. Vengono aggiunti 0.25 mL di tampone fosfato 0.5 M a pH 7.4 e il composto 1f (6.1 mg, 7.1 μ mol) in 0.34 mL di DMSO e la miscela è

stata tenuta agitata per alcune ore alla temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con 2 mL di acetonitrile in acqua 1/1 (in volume/volume) e 200 μ L di AcOH e il tiolo monolinker $N^{\alpha G1}$ -CNP protetto viene isolato dalla miscela di reazione mediante RP-HPLC.

La rimozione dei gruppi protettori viene effettuata mediante trattamento di frazioni contenenti prodotto liofilizzate con 0.6 mL di HFIP/TFA/TES/acqua 90/10/2/2 (in volume/volume/volume/volume) per 1 ora alla temperatura ambiente. Il tiolo monolinker $N^{\alpha G1}$ -CNP 3 viene purificato mediante RP-HPLC. L'identità e la purezza del prodotto vengono determinate mediante ESI-LCMS.

Esempio 4

PEGilazione di tioli monolinker CNP 2c, 2d e 3



1 μ mole di tiolo monolinker CNP 2c viene sciolta in 0.5 mL di acetonitrile in tampone succinato 0.2 M a pH 3.8 1/1 (in volume/volume), vengono aggiunte

1.2 μ mol di PEG 40 kDa-maleimmide e la miscela viene tenuta agitata alla temperatura ambiente. La reazione viene raffreddata rapidamente mediante aggiunta di 20 μ L di AcOH e il coniugato del CNP 4 viene purificato mediante RP-HPLC preparativa.

I coniugati del CNP 5 e 6 vengono preparati in maniera analoga a partire da 1 μ mole dei tioli monolinker CNP 2d e 3.

Il contenuto di CNP viene determinato mediante analisi quantitativa degli amminoacidi dopo idrolisi totale in condizioni acide.

Esempio 5

Cinetica di rilascio in vitro

Coniugati del CNP 4, 5 e 6 vengono sciolti in 60mM di fosfato di sodio, 3 mM di EDTA, Tween-20 allo 0.01 %, a pH 7.4 A una concentrazione approssimativamente pari a 2 mg/mL e le soluzioni sono state filtrate fino a sterilità. Le miscele sono state incubate a 37 °C. Aliquote sono state prelevate a intervalli di tempo e sono state analizzate mediante RP-HPLC e ESI-MS. L'area al di sotto dei segnali UV correlati al CNP liberato viene calcolata mediante integrazione e è stata riportata in un grafico in funzione del tempo di incubazione.

Il software di adattamento della curva viene applicato per stimare la corrispondente emivita di rilascio.

Esempio 6

Farmacocinetica e produzione di e cGMP in ratti

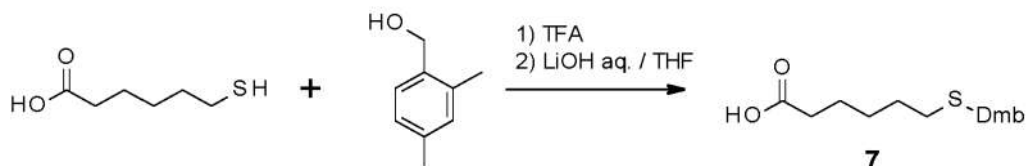
Dosi equimolari di CNP-22, dei coniugati del CNP 4, 5 o 6 vengono iniettate per via intravenosa e sottocutanea in ratti normali. I livelli del CNP e del cGMP nel plasma nel corso del tempo vengono determinati come descritti nella

letteratura (Brevetto degli Stati Uniti 8.377.884 B2).

Esempio 7

Sintesi di acido 6-mercaptoesanoico Dmb protetto 7

Il composto 7 è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



A una soluzione di acido 6-mercaptoesanoico (7.10 g, 47.90 mmoli) in acido trifluoroacetico (20 mL), è stato aggiunto alcol 2,4-dimetilbenzilico (13.5 g, 95.80 mmoli). La miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 60 minuti e successivamente l'acido trifluoroacetico è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in una miscela di 95.8 mL di LiOH (3 M) e THF (81 mL) e la soluzione è stata agitata alla temperatura ambiente per 60 minuti. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo acquoso è stato estratto 3 volte con EtOAc (200 mL). Le fasi organiche combinate sono state essiccate su MgSO₄, e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il composto 7 è stato purificato mediante RP-HPLC.

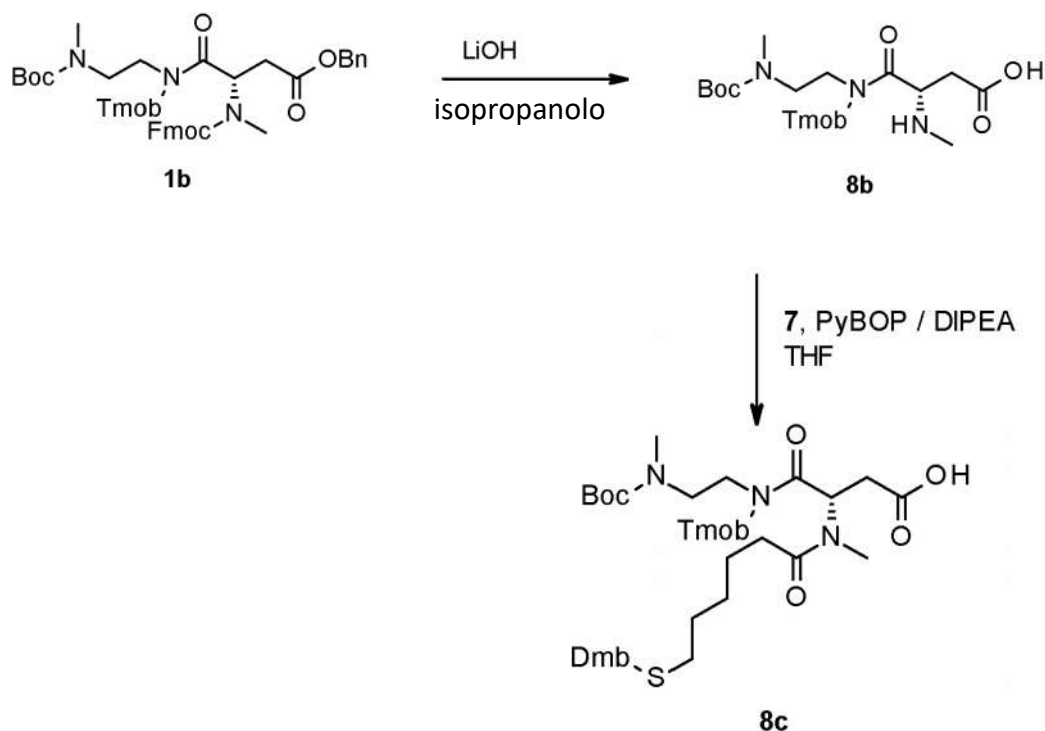
Resa: 2.27 g (8.52 mmoli, 18 %)

MS: m/z 267.01 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 266.13).

Esempio 8

Sintesi del reagente linker 8c

Il reagente linker 8c è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



A una soluzione di 1b (21.6 g, 27.18 mmoli) in isopropanolo (401 mL) sono stati aggiunti acqua (130 mL) e LiOH (3.90 g, 163.06 mmoli). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 3 ore alla temperatura ambiente, quindi essa è stata diluita con toluene (300 mL) e è stata lavata 3 volte con HCl 0.1 M (200 mL). Le fasi acquose combinate sono state lavate 3 volte con toluene (100 mL). La fase acquosa è stata resa alcalina con NaOH 4 M (4 mL) fino a un pH pari a 8.5 e è stata estratta 8 volte con CH₂Cl₂ (200 mL). Le fasi contenenti CH₂Cl₂ combinate sono state lavate con soluzione salina (50 mL), ed essiccate su Na₂SO₄. Il composto 8b è stato isolato dopo evaporazione del solvente e è stato utilizzato nella reazione successiva senza ulteriore purificazione.

Resa: 11.89 g (24.59 mmoli, 90 %)

MS: m/z 484.16 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 483.26).

A una soluzione di 7 (293 mg, 1.10 mmoli) e PyBOP (572 mg, 1.10 mmoli) in THF (10 mL) è stata aggiunta DIEA (0.52 mL, 3.00 mmoli) sotto un'atmosfera

di N₂. La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 60 minuti alla temperatura ambiente. Una soluzione del composto 8b (484 mg, 1.00 mmole) in THF (2 mL) è stata aggiunta e la miscela di reazione è stata tenuta agitata per altri 60 minuti. La reazione è stata spenta con soluzione 2 M di acido citrico (10 mL) e il THF è stato rimosso sotto vuoto. La fase acquosa risultante è stata successivamente estratta 2 volte con EtOAc (15 mL) e gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua (10 mL) e soluzione salina (10 mL), e sono stati essiccati su MgSO₄. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il composto 8c è stato purificato mediante RP HPLC.

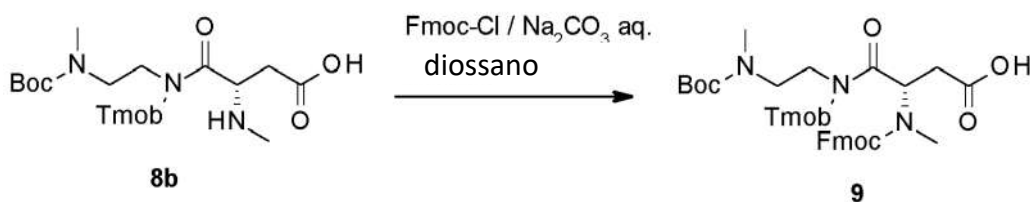
Resa: 330 mg (0.451 mmoli, 45 %)

MS: m/z 732.34 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 731.38).

Esempio 9

Sintesi del reagente linker 9

Il reagente linker 9 è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



A una soluzione di 8b (2.00 g, 4.14 mmoli) e Fmoc-Cl (1.07 g, 4.14 mmoli) in diossano (20 mL) è stata aggiunta una soluzione 1 M di Na₂CO₃ (20 mL). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 40 minuti alla temperatura ambiente. Sono stati aggiunti acqua (100 mL) ed etere dietilico (100 mL) e la fase acquosa è stata estratta 2 volte con etere dietilico (100 mL). La fase acquosa è stata

U001.D1.SM.69E

acidificata con HCl concentrato fino a pH 1 e è stata nuovamente estratta 3 volte con etere dietilico. Le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄ e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il composto 9 è stato utilizzato nello stadio successivo senza ulteriore purificazione.

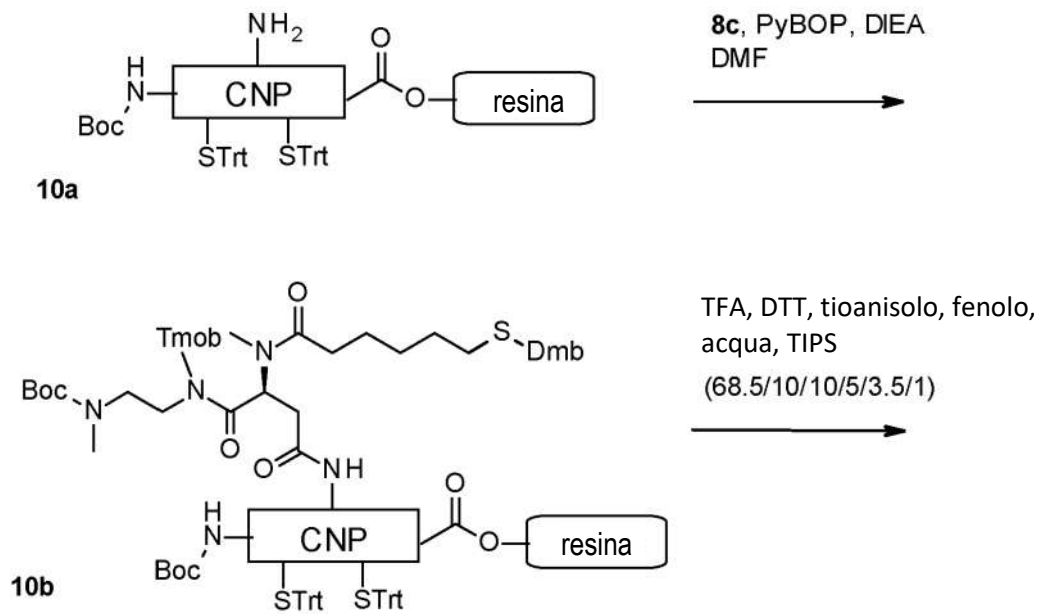
Resa: 2.63 g (3.73 mmoli, 90 %)

MS: m/z 728.32 = [M+Na]⁺, (massa monoisotopica calcolata = 705.33).

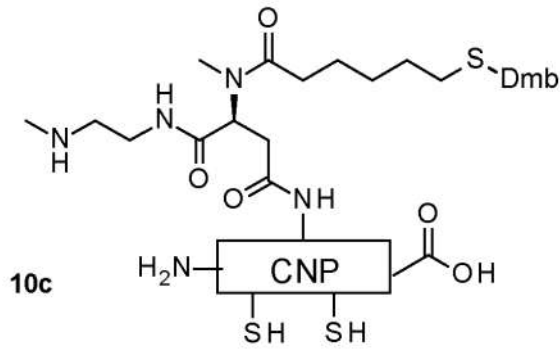
Esempio 10

Sintesi del coniugato reversibile Lys26 CNP-38 PEG 2x20 kDa 10f

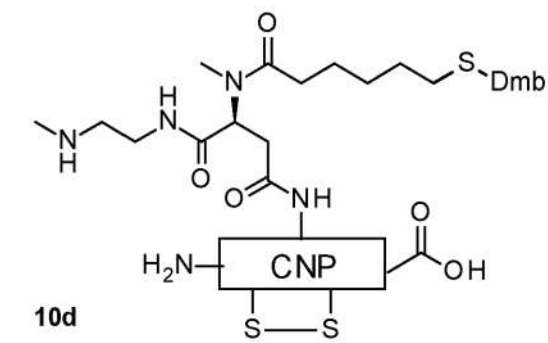
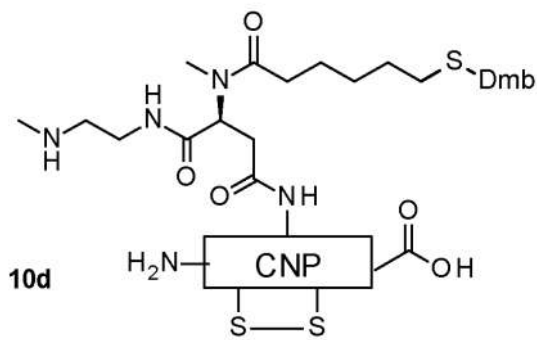
Il coniugato 10f è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



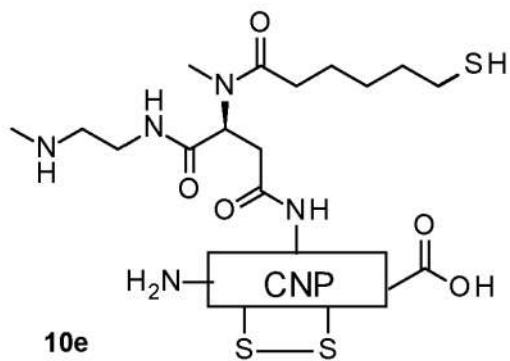
U001.D1.SM.69E



2,2'-Ditiobis(piridin-N-ossido)

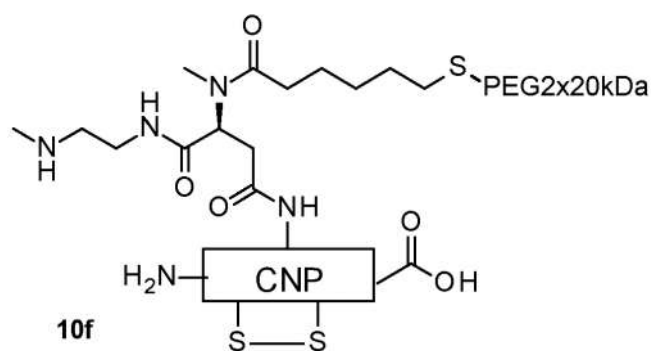


TFA, MSA, DTT, acqua, tioanisolo
 (100/5/3/2/1)



PEG2x20kDa-
 maleimmide





2.00 g (0.21 mmoli) di CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina di CTC avente l'estremità aminoterminale protetta con Boc e catena laterale protetta con ivDde di Lys26 sono stati deprotetti dall'ivDde in accordo con la procedura indicata in Materiali e Metodi per ottenere il composto 10a. Una soluzione del reagente linker 8c (336 mg, 0.46 mmoli), PyBOP (239 mg, 0.46 mmoli) e DIEA (182 μ L, 1.04 mmoli) in DMF (5 mL) è stata incubata per 10 minuti alla temperatura ambiente, quindi è stata aggiunta alla resina 10a. La sospensione è stata agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (10 mL) e 10 volte con DCM (10 mL) e è stata essiccata sotto vuoto per 15 minuti. Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 15 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/DTT/tioanisolo/fenolo/acqua/ TIPS 68.5/10/10/5/3.5/1 (in volume/peso/volume/volume/volume/volume) raffreddato preliminarmente (-18°C). La miscela è stata lasciata riscaldare alla temperatura ambiente e è stata agitata per 60 minuti. La resina è stata separata mediante filtrazione e il composto 10c grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18°C). Il precipitato è stato sciolto in ACN/acqua e è stato purificato mediante RP-HPLC. Le frazioni

U001.D1.SM.69E

ottenute mediante HPLC combinate sono state utilizzate direttamente nello stadio successivo.

MS: m/z 1124.60 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1124.59).

Alle frazioni ottenute mediante HPLC combinate del composto 10c (250 mL) sono stati aggiunti 40 mL di tampone di acido citrico 0.5 M (pH = 5.00) e 7 mL di una soluzione 0.01 M di 2,2'-ditiobis(piridin-N-ossido) in acetonitrile/acqua 1/1 (in volume/volume). Dopo incubazione per 5 minuti alla temperatura ambiente la reazione è giunta a completezza. La miscela è stata diluita con 500 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) e è stata acidificata con AcOH (20 mL) fino a un pH approssimativamente pari a 2. Il composto 10d è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 101 mg (17.3 μ mol, 9 %) di CNP-38-linker-Dmb * 10 TFA

MS: m/z 1124.10 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1124.09).

Il taglio del gruppo protettore Dmb è stato ottenuto mediante aggiunta di 30 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/MSA/DTT/acqua/tioanisolo 100/5/3/2/1 (in volume/volume/peso/volume/volume) raffreddato preliminarmente (-18°C) al composto 10d (101 mg, 17.3 μ mol) e agitazione per 3 ore a 0 °C. Il composto 10e grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18°C). Il precipitato è stato sciolto in acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) e è stato incubato per 10 minuti allo scopo di idrolizzare eventuali esteri di TFA presenti. Il composto 10e è stato purificato mediante RP-HPLC. Le frazioni contenenti prodotto sono state combinate e

U001.D1.SM.69E

liofilizzate.

Resa: 46 mg (8.34 μmoli , 48 %) CNP-38-linker-tiolo * 10 TFA

MS: m/z 1094.58 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ = 1094.57).

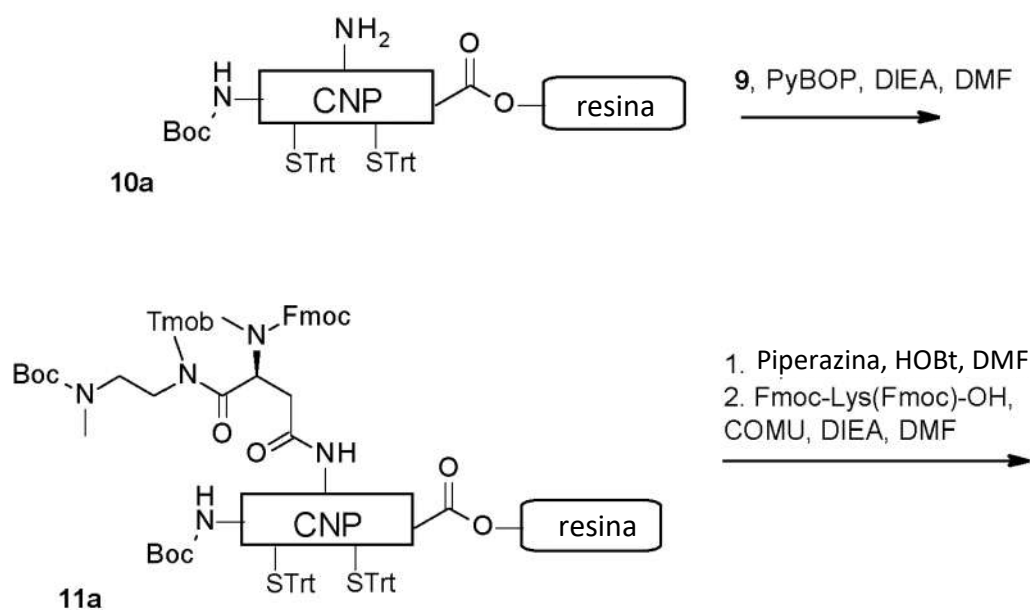
A una soluzione di 10e (46 mg, 8.43 μmoli) in 1.15 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) è stata aggiunta una soluzione del composto PEG 2 x 20 kDa maleimmide (Sunbright GL2-400MA, 870 mg, 21.75 μmoli) in 4.35 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume), seguita da tampone di acido lattico 0.5 M (1.07 mL, pH = 4.20). La miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 4 ore. Il coniugato 10f è stato purificato mediante RPHPLC.

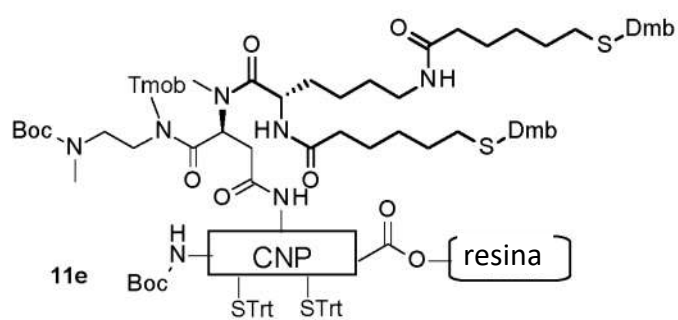
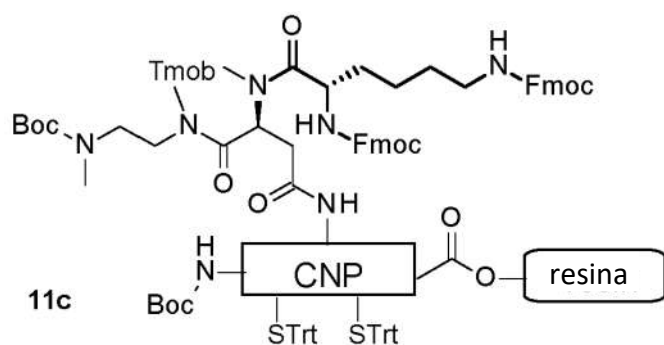
Resa: 233 mg (5.21 μmoli , 62 %) di coniugato 10f * 10 HCl

Esempio 11

Sintesi del coniugato reversibile Lys26 CNP-38 PEG 4x10 kDa 11i

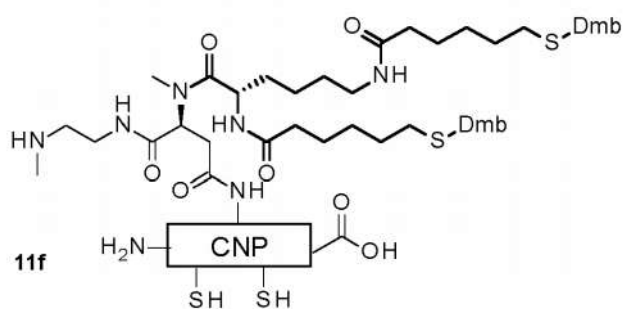
Il coniugato 11i è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



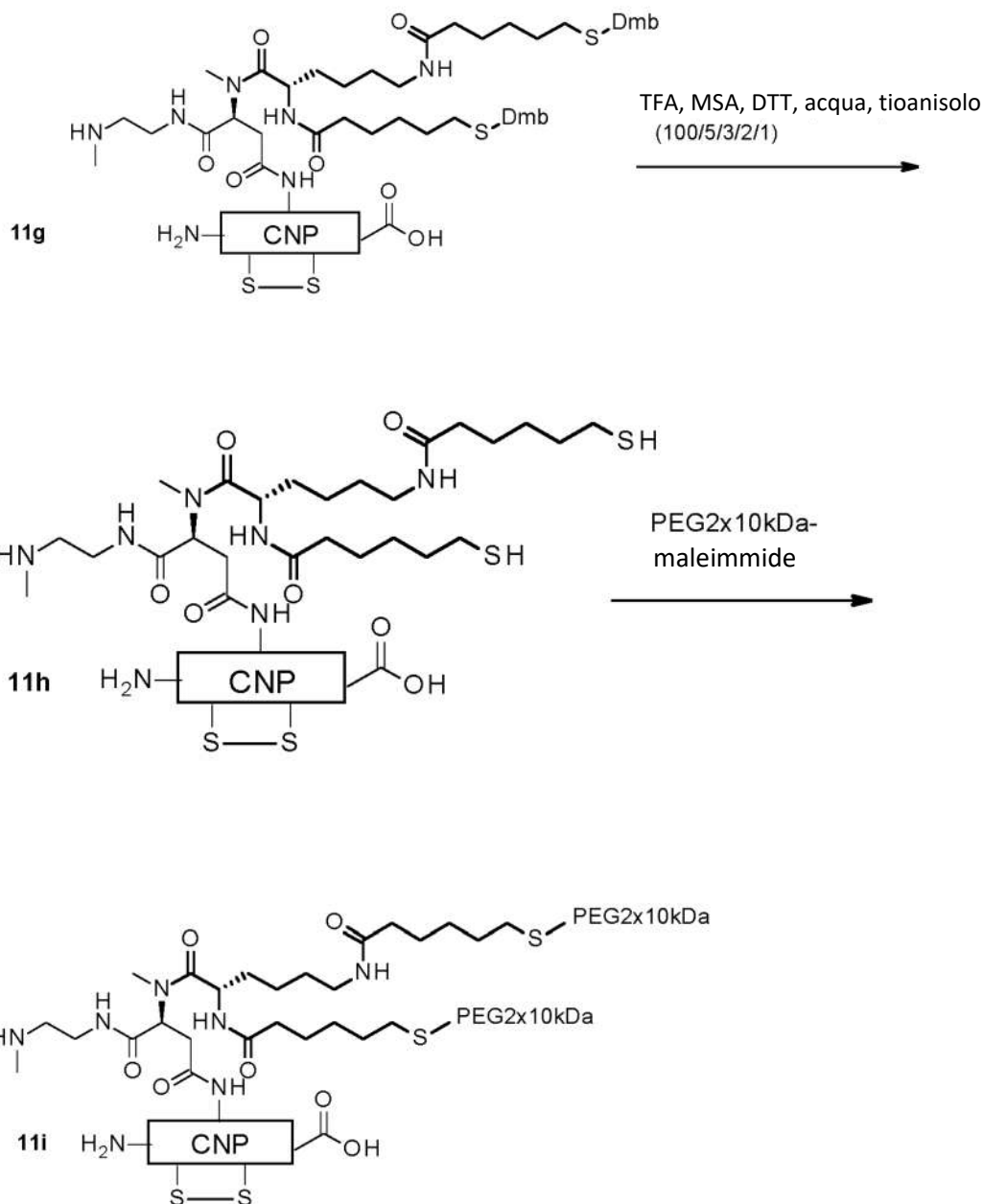


11e

TFA, DTT, tioanisolo, fenolo, acqua, TIPS
 (68.5/10/10/5/3.5/1)



2,2'-ditiobis(piridin-N-ossido)



A una soluzione di **9** (353 mg, 0.50 mmoli) e PyBOP (260 mg, 0.50 mmoli) in DMF (9 mL) è stata aggiunta DIEA (105 μ L, 0.60 mmoli). Questa miscela è stata applicata su resina CNP-38 deprotetta in corrispondenza della catena laterale di Lys26 10a (2.00 g, 0.21 mmoli) e la sospensione è stata agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente a dare la resina 11a. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (7 mL). Il taglio del gruppo protettore Fmoc in 11a

è stato effettuato con una soluzione del composto HOBt (0.68 g, 5.03 mmoli) e piperazina (3.00 g, 34.83 mmoli) in DMF (47 mL). Pertanto, la resina è stata incubata 5 volte di volta in volta con 10 mL della miscela di taglio per 15 minuti alla temperatura ambiente. Successivamente, la resina è stata lavata 7 volte con DMF (7 mL).

Una soluzione del composto Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (449 mg, 0.76 mmoli), COMU (325 mg, 0.76 mmoli) e DIEA (165 μ L, 0.95 mmoli) in DMF (9 mL) è stata preparata e applicata sulla resina. La miscela è stata tenuta agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente. La procedura è stata ripetuta due volte, di volta in volta per 1 ora con miscela di accoppiamento preparata di fresco. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (7 mL) e i gruppi amminici liberi rimanenti sono stati incappucciati con 8 mL di Ac₂O/piridina/DMF 1/1/2 (in volume/volume/volume).

Il taglio dei gruppi protettori Fmoc in 11c è stato effettuato con una soluzione del composto HOBt (0.68 g, 5.03 mmoli), piperazina (3.00 g, 34.83 mmoli) in DMF (47 mL). Pertanto, la resina è stata incubata 5 volte con 10 mL della miscela di taglio di volta in volta per 15 minuti alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 7 volte con DMF (7 mL).

A una soluzione di 7 (266 mg, 1.00 mmole) e PyBOP (520 mg, 1.00 mmole) in DMF (9 mL) è stata aggiunta DIEA (209 μ L, 1.20 mmoli). Questa miscela è stata applicata sulla resina e è stata agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 7 volte con DMF (7 mL) a dare la resina 11e. Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 15 mL di cocktail di

U001.D1.SM.69E

taglio consistente di TFA/DTT/tioanisolo/fenolo/acqua/ TIPS 68.5/10/10/5/3.5/1
 (in volume/peso/volume/volume/ volume/volume) raffreddato preliminarmente (-
 18°C). La miscela è stata lasciata riscaldare alla temperatura ambiente e è stata
 agitata per 3 ore alla temperatura ambiente. La resina è stata separata mediante
 filtrazione e composto 11f grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico
 raffreddato preliminarmente (-18 °C) e è stato purificato mediante RP-HPLC. Le
 frazioni ottenute mediante HPLC combinate sono state utilizzate direttamente
 nello stadio successivo.

MS: m/z 1218.66 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ =
 1218.65).

Alle frazioni contenenti prodotto ottenute mediante HPLC combinate del
 composto 11f (1 L) sono stati aggiunti 160 mL di tampone 0.5 M di acido citrico
 (pH = 5.00) e 100 mL di una soluzione contenente 50 mM di 2,2'-ditiobis(piridin-
 N-ossido) in acetonitrile/acqua 9/1 (in volume/volume). La miscela è stata tenuta
 agitata per 4 ore alla temperatura ambiente e successivamente è stata diluita con 1
 L di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume). 11g è stato purificato
 mediante RP-HPLC. Le frazioni contenenti prodotto sono state combinate e
 liofilizzate.

Resa: 64.3 mg (10.7 μ mol, 6 %) CNP-38-linker-DMB * 10 TFA

MS: m/z 1218.15 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ =
 1218.14).

Il taglio del gruppo protettore Dmb è stato ottenuto mediante aggiunta di 45
 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/MSA/DTT/acqua/tioanisolo
 100/5/3/2/1 (in volume/volume/peso/in volume/volume) raffreddato

U001.D1.SM.69E

preliminarmente (-18°C) al composto 11g (61.8 mg, 10.3 µmoli), e successiva agitazione per 4 ore a 0 °C. Il composto 11H grezzo è stato fatto precipitare in etere raffreddato preliminarmente (-18 °C). Il precipitato è stato sciolto in una soluzione del composto 1/1 (in volume/volume) acetonitrile/acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) e è stato incubato per 4 ore alla temperatura ambiente allo scopo di idrolizzare eventuali esteri di TFA presenti. Il composto 11h è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 38.4 mg (6.65 µmoli, 65 %) CNP-38-linker-tiolo * 10 TFA

MS: m/z 1159.11 = [M+4H]⁴⁺, (massa monoisotopica calcolata per [M+4H]⁴⁺ = 1159.10).

A una soluzione di 11h (34.6 mg, 5.99 µmoli) in 1 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) è stata aggiunta una soluzione del composto PEG 2x10 kDa maleimmide (Sunbright GL2-200MA, 1.12 g, 56.03 µmoli) in 6.1 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume), seguita da soluzione tampone di acido lattico 0.5 M (1.46 mL, pH = 4.00). La miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 4 ore. Il coniugato 11i è stato purificato mediante RP-HPLC.

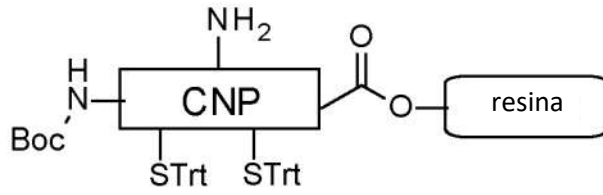
Resa: 227 mg (4.96 µmoli, 83 %) di coniugato 11i * 10 HCl

Esempio 12 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente Lys26 CNP-38 PEG 4x10 kDa 12g

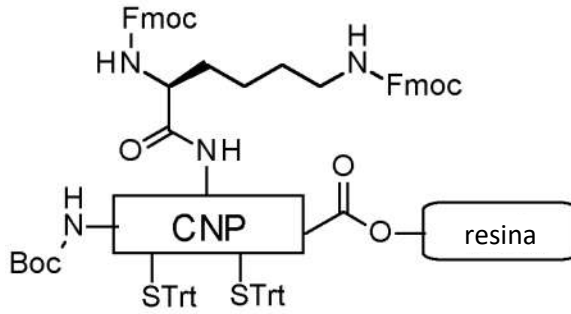
Il coniugato 12g è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:

U001.D1.SM.69E



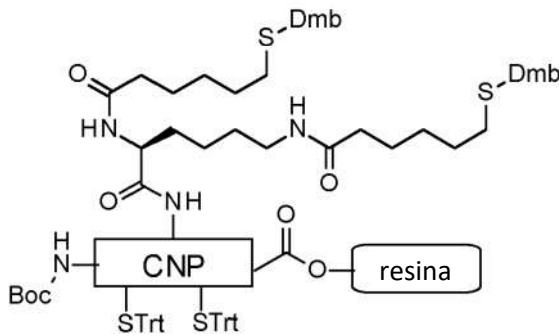
10a

Fmoc-Lys(Fmoc)-OH,
PyBOP, DIEA, DMF



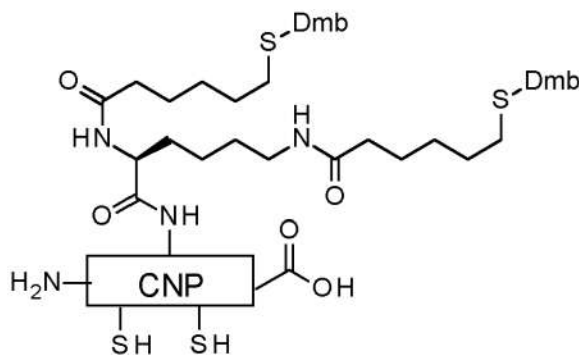
12a

1. HOBT, piperazina, DMF :
2. 7, PyBOP, DIEA, DMF

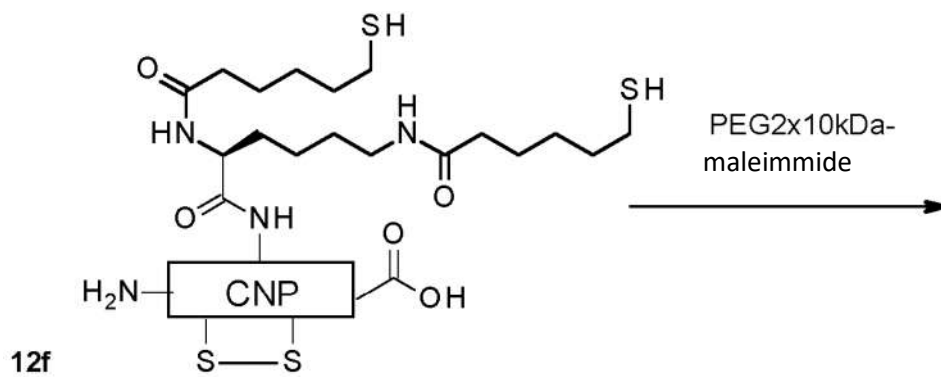
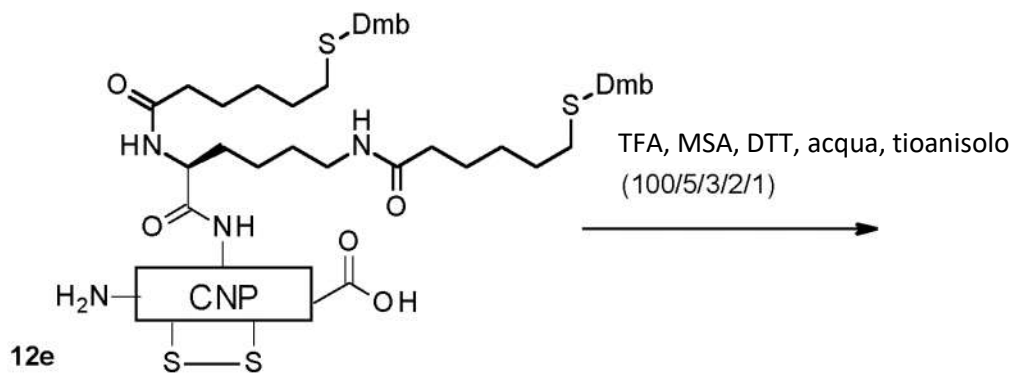
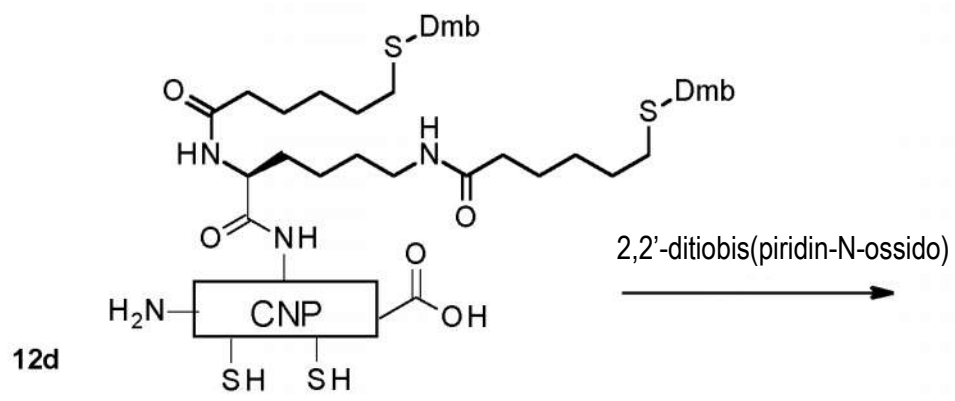


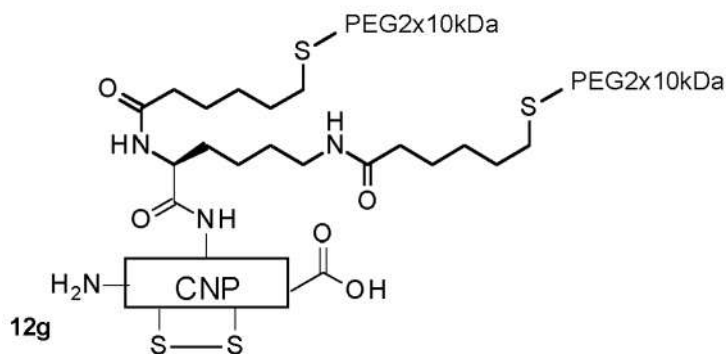
12c

TFA, DTT, tioanisolo, fenolo,
acqua, TIPS (68.5/10/10/5/3.5/1)



12d





A una soluzione di Fmoc-Lys(Fmoc)-OH (365 mg, 0.62 mmoli) e PyBOP (322 mg, 0.62 mmoli) in DMF (4.6 mL) è stata aggiunta DIEA (0.11 mL, 0.62 mmoli). La miscela è stata applicata sul composto 10a (2.0 g, 0.21 mmoli). La sospensione è stata agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (7 mL). Il taglio dei gruppi protettori Fmoc in 12a è stato effettuato con una soluzione di HOBt (1.35 g, 9.99 mmoli), piperazina (6.00 g, 69.66 mmoli) in DMF (94 mL).

Pertanto, la resina è stata incubata 5 volte con la miscela di taglio di volta in volta per 15 minuti alla temperatura ambiente, a dare la resina 12b. Successivamente, la resina è stata lavata 7 volte con DMF (7 mL).

A una soluzione del composto 7 (283 mg, 1.06 mmoli) e PyBOP (552 mg, 1.06 mmoli) in DMF (6.5 mL), è stata aggiunta DIEA (185 μ L, 1.06 mmoli) e la miscela è stata applicata sulla resina 12b (2.07 g, 0.10 mmoli/g, 0.21 mmoli). La miscela è stata tenuta agitata mediante scuotimento per 2 ore alla temperatura ambiente. Successivamente, la resina è stata lavata 10 volte di volta in volta con DMF (7 mL) e CH_2Cl_2 (7 mL) e è stata essiccata sotto vuoto.

Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 15 mL di cocktail di taglio

U001.D1.SM.69E

consistente di TFA/DTT/tioanisolo/fenolo/acqua/ TIPS 68.5/10/10/5/3.5/1 (in volume/peso/volume/volume/ volume/volume) raffreddato preliminarmente (-18°C). La miscela è stata lasciata riscaldare alla temperatura ambiente e è stata agitata per 2.5 ore. La resina è stata separata mediante filtrazione e il composto 12d grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C) e è stato purificato mediante RP-HPLC. Le frazioni ottenute mediante HPLC combinate sono state utilizzate direttamente nello stadio successivo.

MS: m/z 1172.37 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1172.37).

Alle frazioni contenenti prodotto ottenute mediante HPLC combinate del composto 12d (390 mL) sono stati aggiunti 58.5 mL di tampone 0.5 M di acido citrico (pH = 5.00) e 8.9 mL di una soluzione contenente 10 mM di 2,2'-ditiobis(piridin-N-ossido) in acetonitrile/acqua 1/1 (in volume/volume). La miscela è stata tenuta agitata per 10 minuti alla temperatura ambiente e successivamente è stata diluita con 400 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume). Il composto 12e è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 100 mg (17.5 μ mol, 8 % nel corso di 6 stadi) CNP-38-linker-Dmb * 9 TFA

MS: m/z 1171.87 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1171.86).

Il taglio del gruppo protettore Dmb è stato ottenuto mediante aggiunta di 65 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/MSA/DTT/acqua/tioanisolo 100/5/3/2/1 (in volume/volume/peso/volume/volume) raffreddato preliminarmente (-18°C) al composto 12e (100 mg, 17.5 μ mol) e agitazione per 3.5 ore a 0 °C. Il composto 12f grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato

U001.D1.SM.69E

preliminarmente (-18 °C). Il precipitato è stato sciolto in acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) e è stato incubato per 2 ore alla temperatura ambiente allo scopo di idrolizzare eventuali esteri di TFA presenti. Il composto 12f è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 43.4 mg (7.92 μmoli , 45 %) CNP-38-linker-tiolo * 9TFA

MS: m/z 1112.83 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ = 1112.82).

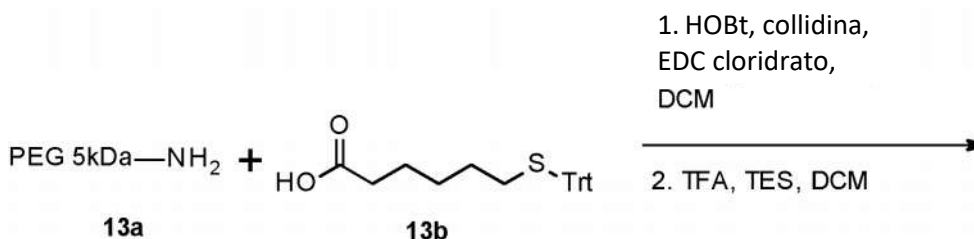
A una soluzione del composto 12f (39.6 mg, 7.22 μmoli) in 1 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) è stata aggiunta una soluzione del composto PEG 2x10 kDa maleimmide (Sunbright GL2-200MA, 1.22 g, 59.94 μmoli) in 6.16 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume), seguita da soluzione tampone 0.5 M di acido lattico (1.41 mL, pH = 4.20). La miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 4 ore. Il coniugato 12g è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 204 mg (4.48 μmoli , 57 %) di coniugato 12g * 9 HCl

Esempio 13 - non secondo l'invenzione

Sintesi di 5kDa-tiolo 13c

PEG 5kDa-tiolo 13c è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



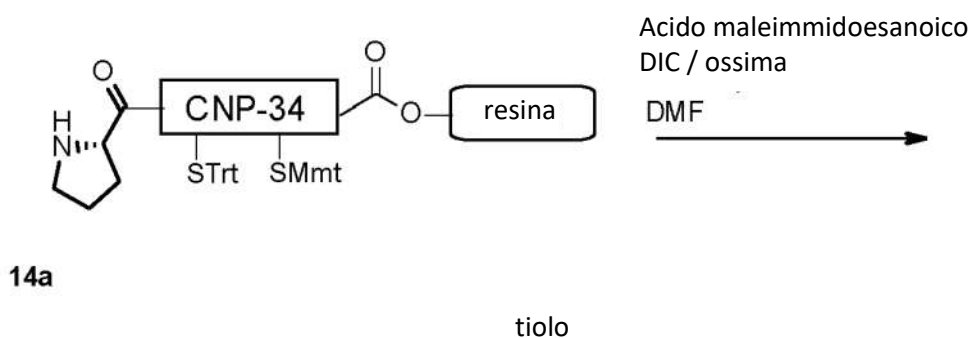
A una soluzione di 13b (58.6 mg, 0.15 mmoli), sono stati aggiunti HOBt (22.9 mg, 0.15 mmoli) e EDC cloridrato (28.8 mg, 0.15 mmoli) in DCM (1.00 mL) 2,4,6-collidina (121 mg, 1.00 mmole). Successivamente, Una soluzione del composto metossi PEG ammina 5 kDa 13a (500 mg, 0.10 mmoli) in DCM (4.00 mL) è stata aggiunta e la miscela è stata tenuta agitata per 16 ore alla temperatura ambiente. Il solvente è stato fatto evaporare e la miscela è stata sciolta in ACN/acqua e è stata purificata mediante RP-HPLC. La quantità di solvente è stata ridotta sotto vuoto e il residuo acquoso è stato estratto con DCM (1 volta 100 mL, 2 volte 50 mL). Gli strati organici combinati sono stati ridotti sotto vuoto a 20 mL. Sono stati aggiunti TFA (1.6 mL) e TES (3.5 mL) e la miscela è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 4.5 ore. Il composto 13c è stato fatto precipitare in etere dietilico, è stato fatto riposare per una notte a -20 °C, è stato filtrato e è stato essiccato sotto vuoto.

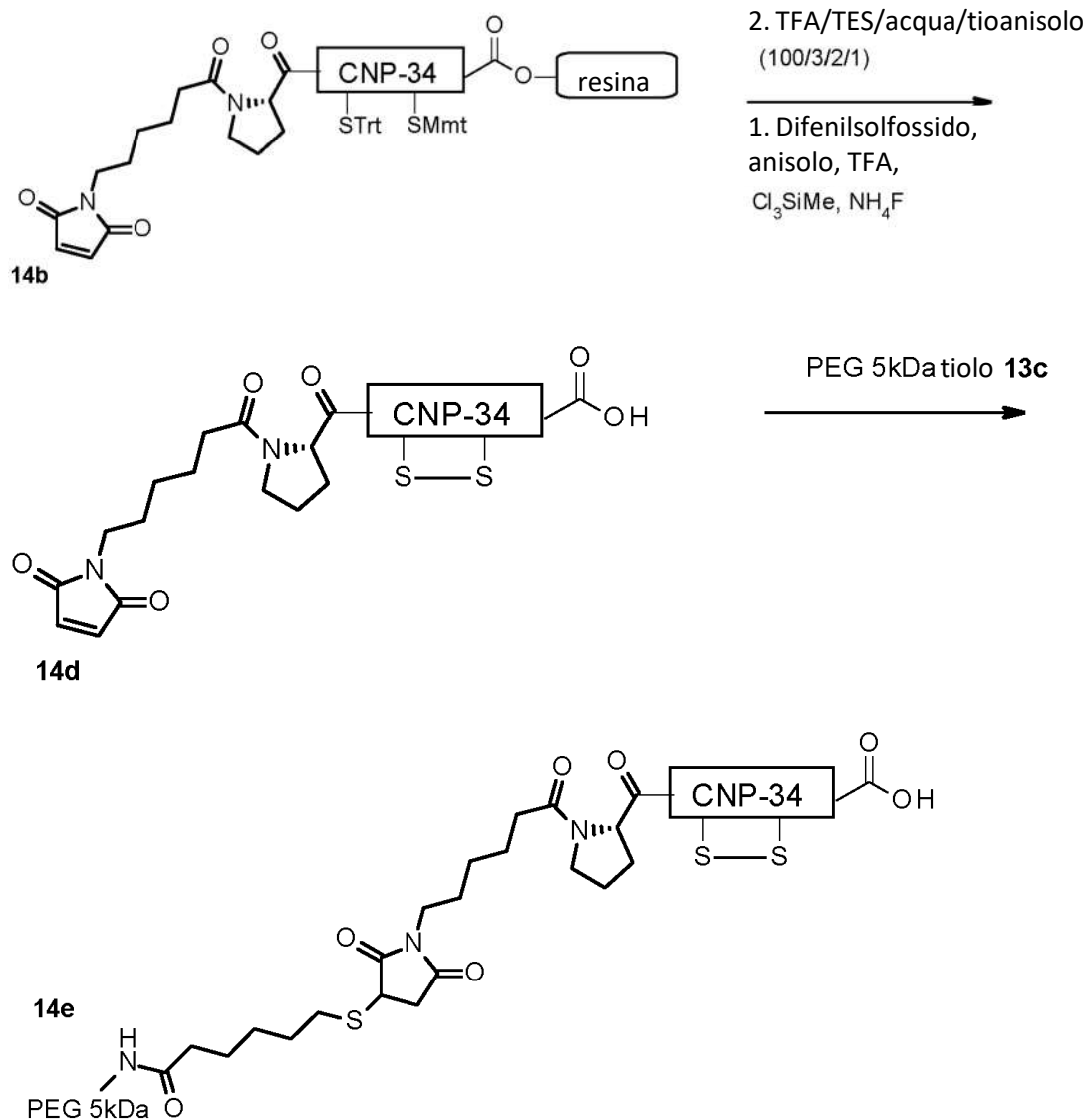
Resa: 372 mg (72 μ mol, 72 %)

Esempio 14 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente N-terminale di CNP-34 PEG 5 kDa 14e

Il coniugato 14e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:





CNP-34 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminoterminale libera 14a (0.78 g, 70 μ moli) è stato prerigonfiato in DMF per 30 minuti. Una soluzione di acido maleimmido esanoico (85.3 mg, 0.40 mmoli), DIC (50.9 mg, 0.40 mmoli) e Oxyma (57.4 mL, 0.40 mmoli) in DMF (6 mL) è stata applicata sulla resina e la miscela è stata agitata mediante scuotimento per 30 minuti alla temperatura ambiente. Successivamente, l'accoppiamento è stato ripetuto una volta con soluzione di accoppiamento preparata di fresco. La resina è stata lavata 10 volte di volta in volta con DMF e

U001.D1.SM.69E

CH₂Cl₂ e è stata essiccata sotto vuoto a dare 14b.

Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 6 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/TES/acqua/tioanisolo 100/3/2/1 (in volume/volume/volume/volume) per 1.5 ore alla temperatura ambiente. Il peptide grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C).

MS: m/z 937.77 = [M+4H]⁴⁺, (massa monoisotopica calcolata per [M+4H]⁴⁺ = 937.74).

Il precipitato è stato sciolto in 15 mL di TFA. È stata aggiunta una soluzione di difenilsolfossido (68.06 mg, 0.34 mmoli) e anisolo (0.18 mL, 1.68 mmoli) in 5 mL di TFA. È stato aggiunto triclorometilsilano (0.47 mL, 4.17 mmoli) e la miscela è stata tenuta agitata per 15 minuti alla temperatura ambiente. È stato aggiunto fluoruro di ammonio (0.38 g, 10.3 mmoli) e la soluzione è stata tenuta agitata per altri 2 minuti. Il materiale grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C) e è stato purificato mediante RP-HPLC a dare 14d.

Resa: 8.30 mg (1.78 μmoli, purezza pari all'82 %, 1.4 % nel corso di 3 stadi)

CNP-34-Malhx * 8 TFA

MS: m/z 937.26 = [M+4H]⁴⁺, (massa monoisotopica calcolata per [M+4H]⁴⁺ = 937.23).

A una soluzione di 14d (7.34 mg, 1.57 μmoli) in 200 μL di acetonitrile/acqua 1/1 (in volume/volume) contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) è stata aggiunta una soluzione del composto 13c (20 mg, 3.90

U001.D1.SM.69E

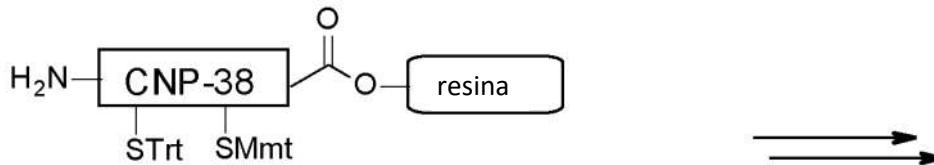
μmoli) in 200 μL acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume), seguita da 200 μL tampone acetato 0.5 M (pH = 5.00). La miscela è stata incubata alla temperatura ambiente per 30 minuti. Il coniugato 14e è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 9.92 mg (1.01 μmoli , 57 %) di coniugato 14e * 8 TFA

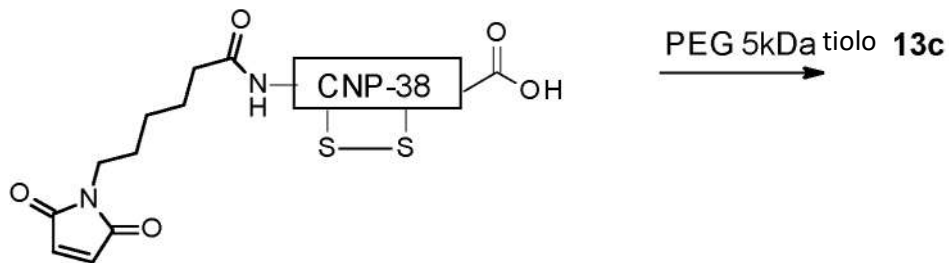
Esempio 15 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente N-terminale di CNP-38 PEG 5kDa 15e

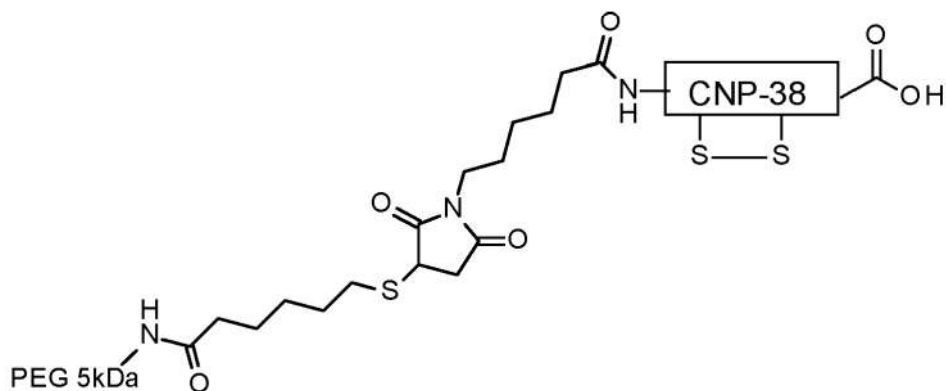
Il coniugato 15e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



15a



15d

**15e**

Il composto 15d è stato sintetizzato come descritto per 14d, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminoterminale libera 15a (1.34 g, 0.12 mmoli).

Resa: 15.6 mg (2.94 μ mol, 6.6 %) di CNP-38-Malhx * 9 TFA

MS: m/z 1064.05 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1064.04).

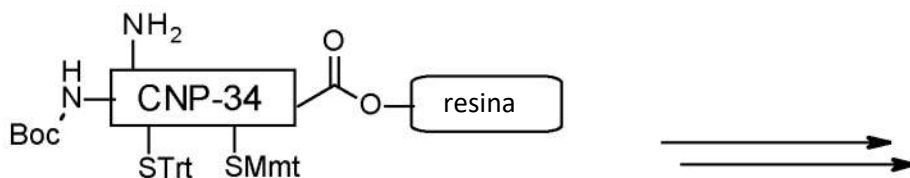
Il coniugato 15e è stato sintetizzato come descritto per 14e, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato 15d (8.34 g, 1.58 mmoli).

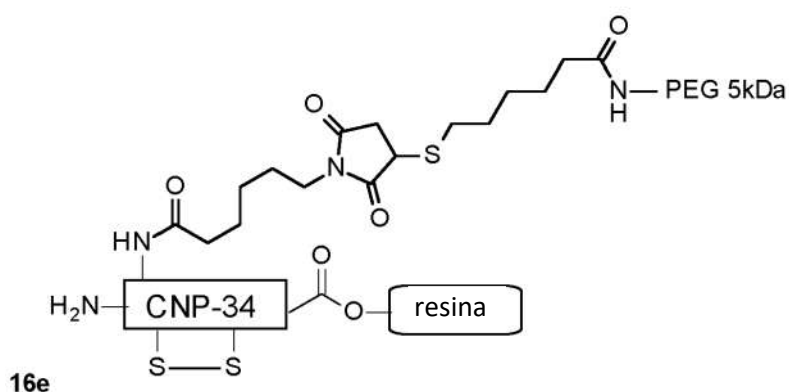
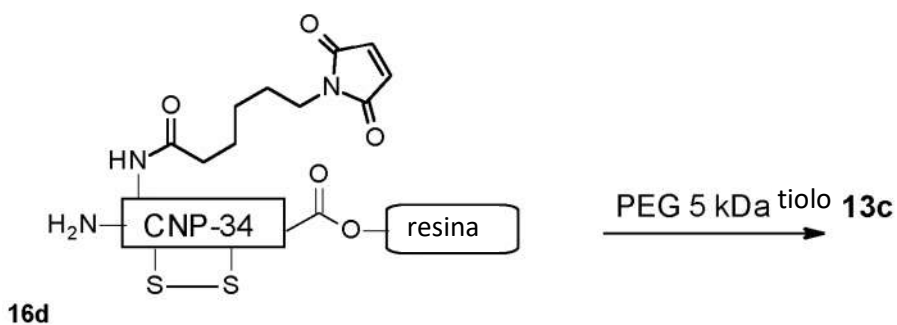
Resa: 9.47 mg (0.91 μ mol, 31 %) di coniugato 15e * 9 TFA

Esempio 16 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente Lys12 CNP-34 PEG 5 kDa 16e

Il coniugato 16e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:

**16a**



1.00 g (0.10 mmoli) di CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminoterminale protetta con Boc e catena laterale di Lys12 protetta con ivDde è stato deprotetto da ivDde secondo la procedura indicata in Materiali e Metodi al fine di ottenere 16a.

Il composto 16d è stato sintetizzato come descritto per 14d, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stata utilizzata resina 16a (1.00 g, 0.10 mmoli).

Resa: 17.0 mg (3.65 μ moli, 3.7 %) CNP-34-Lys12-Malhx * 8 TFA

MS: m/z 937.25 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 937.23).

Il coniugato 16e è stato sintetizzato come descritto per 14e, eccetto per il

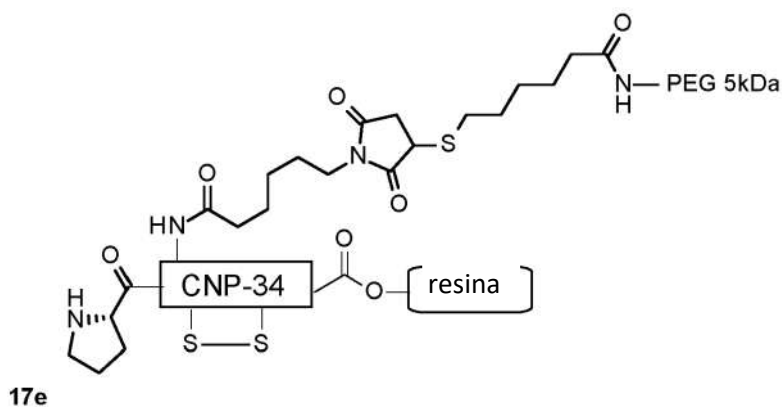
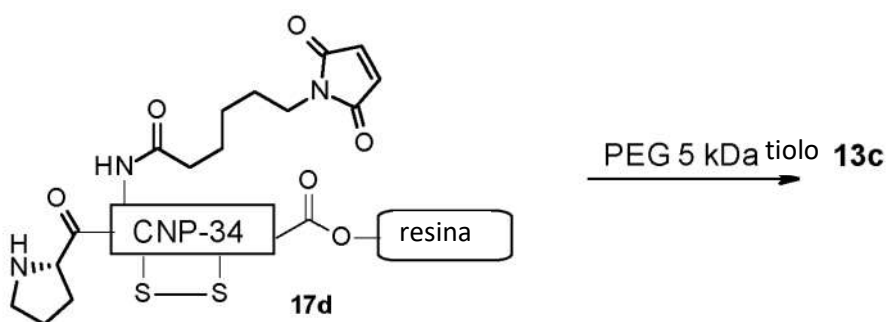
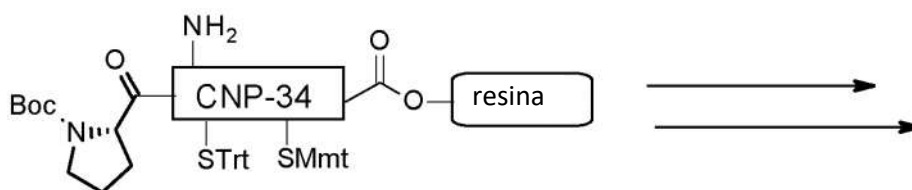
fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato 16d (17 mg, 3.65 μ mol).

Resa: 12.2 mg (1.25 μ mol, 34 %) di coniugato 16e * 8 TFA

Esempio 17 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente Lys16 CNP-34 PEG 5 kDa 17e

Il coniugato 17e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



0.78 g (0.07 mmoli) di CNP-34 protetto in corrispondenza della catena

U001.D1.SM.69E

laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminoterminale protetta con Boc e catena laterale di Lys12 protetta con ivDde è stato deprotetto da ivDde secondo la procedura indicata in Materiali e Metodi al fine di ottenere 17a.

Il composto 17d è stato sintetizzato come descritto per 14d, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stata utilizzata resina 17a (0.78 g, 0.13 mmoli).

Resa: 5.39 mg (1.16 μ moli, 1.7 %) CNP-34-Lys16-Malhx * 8 TFA

MS: m/z 937.26 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 937.23).

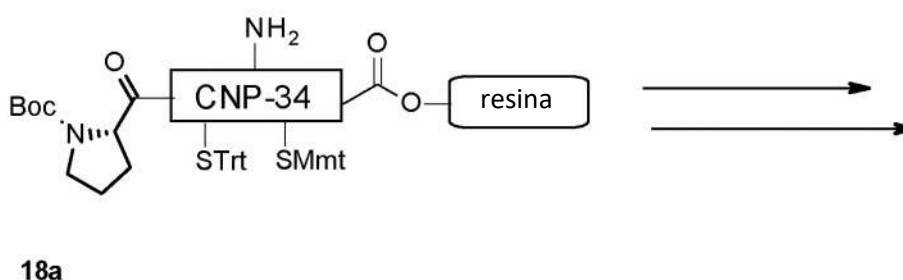
Il coniugato 17e è stato sintetizzato come descritto per 14e, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato 17d (5.39 mg, 1.16 μ moli).

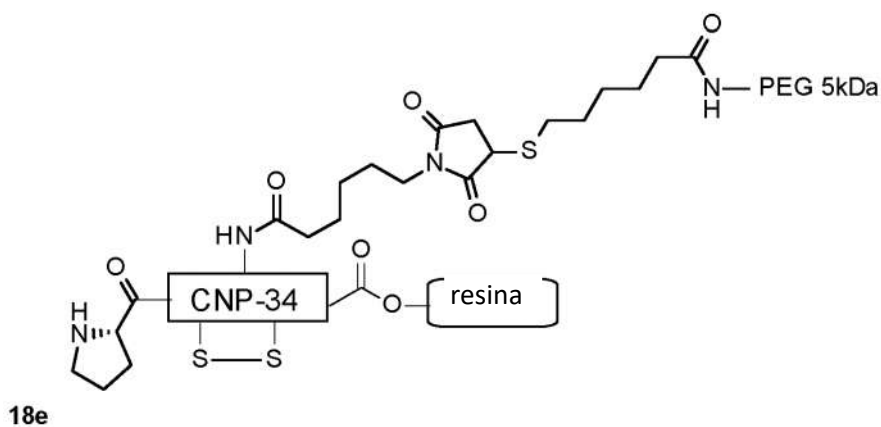
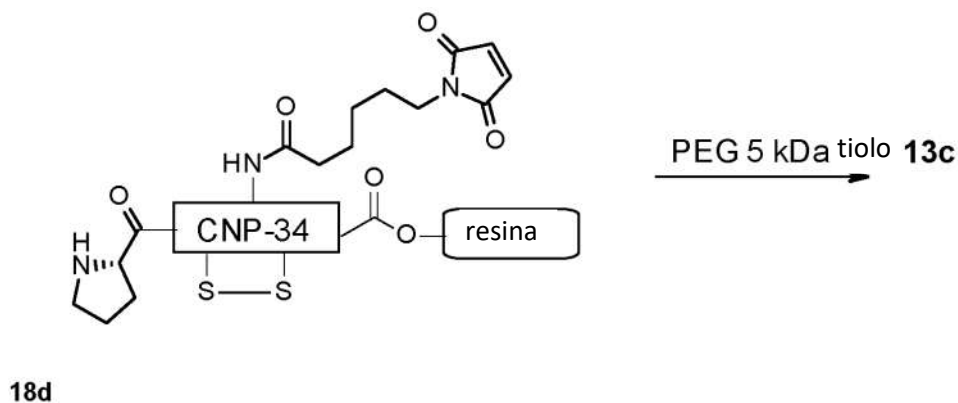
Resa: 10.7 mg (1.09 μ moli, 94 %) di coniugato 17e * 8 TFA

Esempio 18 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente Lys22 CNP-34 PEG 5 kDa 18e

Il coniugato 18e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:





1.07 g (0.11 mmoli) di CNP-34 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminoterminale protetta con Boc e catena laterale di Lys 22 protetta con ivDde è stata deprotetta da ivDde secondo la procedura indicata in Materiali e Metodi al fine di ottenere 18a.

Il composto 18d è stato sintetizzato come descritto per 14d, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stata utilizzata resina 18a (1.07 g, 0.11 mmoli).

Resa: 5.20 mg (1.12 μ moli, 1.0 %) CNP-34-Lys22-Malhx * 8 TFA

MS: m/z 937.26 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 937.23).

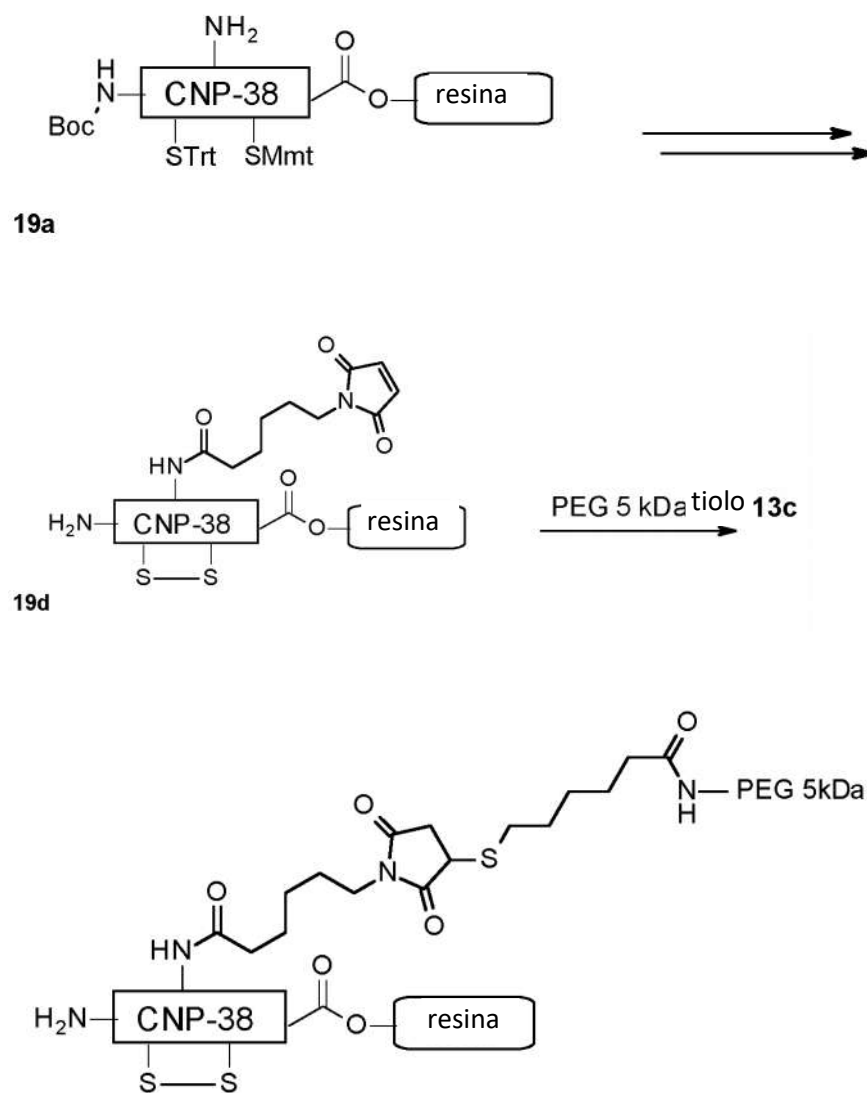
Il coniugato 18e è stato sintetizzato come descritto per 14e, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato 18d (5.2 mg, 1.12 μmoli).

Resa: 4.20 mg (0.43 μmoli , 38 %) di coniugato 18e * 8 TFA

Esempio 19 - non secondo l'invenzione

Sintesi del coniugato permanente Lys26 CNP-38 PEG 5 kDa 19e

Il coniugato 19e è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TP tentagel avente l'estremità amminoterminale protetta con Boc e catena laterale di

U001.D1.SM.69E

Lys 26 protetta con ivDe (0.865 g, 0.10 mmoli) è stato deprotetto da ivDde secondo la procedura indicata in Materiali e Metodi al fine di ottenere 19a.

Il composto 19d è stato sintetizzato come descritto per 14d, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stata utilizzata resina 19a (0.865 g, 0.10 mmoli).

Resa: 10.3 mg (1.95 μ moli, 2.0 %) CNP-38-Lys26-Malhx * 9 TFA

MS: m/z 1064.05 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1064.04).

Il coniugato 19e è stato sintetizzato come descritto per 14e, eccetto per il fatto che quale materiale di partenza è stato utilizzato 19d (4.70 mg, 1.10 μ moli).

Resa: 3.20 mg (0.31 μ moli, 28 %) di coniugato 19e * 9 TFA

Esempio 20

Cinetica di rilascio in vitro

I coniugati di CNP 10f e 11i sono stati sciolti in un tampone PBS contenente 3 mM di EDTA e 10 mM di metionina, pH 7.4 A una concentrazione approssimativamente pari a 1 mg di coniugato /mL. Le soluzioni sono state filtrate fino a sterilità e sono state incubate a 37 °C. Aliquote sono state prelevate a intervalli di tempo e sono state analizzate mediante RP-HPLC e ESI-MS. L'area al di sotto dei segnali UV correlati al CNP liberato è stata calcolata mediante integrazione e è stata riportata in un grafico in funzione del tempo di incubazione.

Per stimare la corrispondente emivita di rilascio è stato applicato il software di adattamento della curva.

Risultati:

Per il coniugato 10f è stata ottenuta una emivita di rilascio pari a 8.5 d (\pm 1

d).

Per il coniugato 1 li è stata ottenuta una emivita di rilascio pari a 9.5 d (\pm 1.5

d).

Esempio 21

Stimolazione funzionale con cGMP in cellule NIH-3T₃ con varianti del CNP

Le attività funzionali di varianti del CNP sono state determinate in un saggio basato su cellule con cellule NIH-3T₃ (linea cellulare di Fibroblasti Embrionali di Topo). Queste cellule esprimono endogenamente il recettore NPR-B sulla superficie cellulare. La stimolazione del recettore NPR-B receptor con CNP porta a produzione intracellulare del secondo messaggero cGMP che viene rilevato con un saggio su cGMP disponibile dal commercio. Le cellule NIH-3T₃ sono state coltivate secondo procedure di routine in mezzo DMEM F-12 con FBS al 5 % e 5 mM di glutammina a 37 °C e con il 5 % di CO₂. Per ciascun saggio, 50,000 cellule sono state risospese in tampone di stimolazione (PBS di Dulbecco con IBMX) e sono state incubate con le varianti di CNP a concentrazioni differenti di CNP (sono state fatte diluizioni in PBS con lo 0.2 % di BSA). Dopo incubazione per 30 minuti a 37°C e al 5 % di CO₂, le cellule sono state lisate e i livelli di cGMP sono stati determinati con un saggio di TR-FRET su cGMP disponibile dal commercio (Cisbio, cGMP kit, Cat. No. 62GM2PEB). Le varianti PEGilate del CNP sono state caratterizzate sempre in confronto con la versione con la versione non-PEGilata nello stesso lotto sperimentale. Se possibile, la valutazione dell'attività residua è stata effettuata tramite il parametro EC₅₀ relativo della curva dosaggio-risposta risultante (modello ristretto con pendenza comune).

Tabella 1: Attività residua di NPR-B di varianti PEGilate del CNP in un saggio basato su cellule come determinato rispetto alla variante non-PEGilata del CNP

Composto a carattere di CNP	Variante	PEGilazione	EC ₅₀ composto / EC ₅₀ CNP-38
15e	CNP-38	PEG 5 kDa, N-terminale	>5
19e	CNP-38	PEG 5 kDa, Lys26	>100
12g	CNP-38	PEG 4x10 kDa, Lys26	>>100
11i	CNP-38	PEG 4x10 kDa, Lys26	>>100
10f	CNP-38	PEG 2x20 kDa, Lys26	>>100

Confrontando i siti di attacco delle catene di PEG, l'attacco all'enzima Lys26 (lisina anulare) ha mostrato la riduzione massima dell'attività funzionale, mentre l'attacco all'N-terminale ha mostrato valori relativamente elevati dell'attività funzionale residua. L'aumento della dimensione della catena di PEG ha dato quale risultato una protezione migliore della molecola del CNP e un'attività funzionale residua inferiore.

Esempio 22

Studio sulla crescita in topi FVB dopo 5 settimane di trattamento con CNP-38 mediante iniezione giornaliera di bolo per via sottocutanea oppure mediante infusione sottocutanea continua

Questo studio è stato condotto allo scopo di testare l'effetto di iniezione giornaliera di bolo per via sottocutanea contro infusione continua per via sottocutanea di CNP-38 sulla crescita di animali. A topi di sesso maschile FVB di tipo selvatico di 21-22 giorni (n = 9/gruppo) sono state somministrate 50

nmoli/kg/d del CNP-38 o del veicolo (acetato 30 mM a pH 4 contenente il 5 % di saccarosio e alcol benzilico all'1 %) mediante iniezione giornaliera di bolo per via sottocutanea contro infusione continua per via sottocutanea nella regione scapolare per 35 giorni. Infusione continua è stata applicata per mezzo del modello basato su pompe osmotiche Alzet 1002 per le settimane 1-2, e successivamente per mezzo del modello 1004 per le settimane 3-5. Le concentrazioni del CNP-38 nelle pompe sono state regolate per il peso medio dell'animale il giorno 7 dello studio (modello basato su pompe 1002) o il giorno 25 dello studio (modello basato su pompe 1004). La crescita è stata determinata il giorno 35 mediante misurazione della lunghezza totale del corpo e misurazioni a raggi X del femore e della tibia destri.

Risultati ottenuti con animali trattati mediante iniezione giornaliera di bolo per via sottocutanea: il giorno 35, la lunghezza totale del corpo degli animali trattati con CNP-38 era pari al 110.2 %, la lunghezza del femore destro era pari al 105.6 % e la lunghezza della tibia era pari al 104.0 % rispetto agli animali trattati con veicolo.

Risultato ottenuti con animali trattati mediante infusione continua per via sottocutanea: il giorno 35, la lunghezza totale del corpo degli animali trattati con il CNP-38 era pari al 121.7 %, la lunghezza del femore destro era pari al 107.5 % e la lunghezza della tibia destra era pari al 112.2 % rispetto agli animali trattati con veicolo.

È stato concluso che l'infusione continua per via sottocutanea o formulazioni a lento rilascio di CNP-38 correlate (ad esempio, un farmaco precursore a lento rilascio di CNP-38) sono efficaci almeno quanto l'iniezione

giornaliera di bolo per via sottocutanea nella stimolazione della crescita dello scheletro appendicolare e assile.

Esempio 23 - non secondo l'invenzione

Studio farmacocinetico di coniugato permanente Lys26 CNP-38 PEG4x10 kDa 12g in scimmie cynomolgus

Questo studio è stato condotto allo scopo di mostrare l'idoneità del composto 12g quale un composto modello per un farmaco precursore a lento rilascio di CNP-38 in scimmie cynomolgus. Scimmie cynomolgus di sesso maschile (età compresa tra 2 e 4 anni, 3.5-4.1 kg) hanno ricevuto una singola somministrazione per via intravenosa (n = 3 animali) o una singola somministrazione per via sottocutanea (n = 2 animali) del composto 12g con un dosaggio di 0.146 mg del CNP-38 eq/kg. Campioni di sangue sono stati raccolti fino a 168 ore postsomministrazione della dose, e è stato generato il plasma. Le concentrazioni totali del CNP-38 nel plasma sono state determinate mediante quantificazione peptide firma N-terminale (sequenza: LQEHPNAR) e peptide firma C-terminale (sequenza: IGSMGLGC) dopo digestione triptica come descritto in Materiali e Metodi.

Risultati: le somministrazioni delle dosi sono state ben tollerate senza segni visibili di malessere durante la somministrazione dopo la somministrazione. Non sono state osservate reazioni in corrispondenza del sito di dosaggio in nessun istante durante tutto il corso dello studio. Dopo iniezione per via intravenosa del CNP-38, il t_{max} è stato osservato dopo 15 minuti (primo punto temporale analizzato), a cui è seguito un lento decadimento del contenuto del CNP-38 con una emivita approssimativamente pari a 24 ore. Dopo l'iniezione per via

sottocutanea la concentrazione del CNP-38 ha avuto un valore di picco a un t_{max} di 48 ore. Dopo 168 ore, la concentrazione del CNP-38 era ancora pari al 50 % di c_{max} . La biodisponibilità era pari a ca. il 50 %.

Curve farmacocinetiche simili sono state ottenute per il peptide firma N-terminale e per il peptide firma C-terminale fino a 168 ore postsomministrazione della dose, indicando la presenza di CNP-38 intatto nel coniugato.

L'andamento farmacocinetico di lunga durata favorevole nell'arco di più giorni e la stabilità del CNP-38 nel coniugato indicano l' idoneità del composto modello a carattere di coniugato Lys26 CNP-38 PEG 4x10 kDa permanente 12g quale farmaco precursore a lento rilascio di CNP-38 dopo iniezione sottocutanea. Si può concludere che coniugati simili aventi un CNP-38 legato transitoriamente a Lys26 (come, ad esempio, 11i) sono farmaci precursori del CNP-38 idonei che forniscono livelli di lunga durata di CNP bioattivo rilasciato nell'arco di più giorni.

Esempio 24

Studio delle caratteristiche farmacocinetiche di coniugati transitori 10f e del composto 11i in scimmie cynomolgus

Questo studio è stato condotto allo scopo di mostrare l' idoneità del composto 10f e del composto 11i quali farmaci precursori a lento rilascio di CNP-38 in scimmie cynomolgus. Scimmie cynomolgus di sesso maschile (età 2-4 anni, 3-5 kg) hanno ricevuto una singola somministrazione per via sottocutanea (n = 3 animali) del composto 10f oppure una singola somministrazione per via sottocutanea (n = 3 animali) del composto 11i a un dosaggio pari a 0.146 mg di CNP-38 eq/kg. I campioni di sangue sono stati raccolti fino a 168 ore

postsomministrazione della dose, e è stato generato il plasma. I livelli del contenuto totale di CNP-38 nel plasma sono stati analizzati come descritto nell'Esempio 24. Allo scopo di analizzare il contenuto di CNP-38 libero nel plasma, i campioni di sangue sono stati acidificati dopo prelievo mediante aggiunta del 20 % in volume di tampone citrato di sodio 0.5 M a pH 4 al fine di arrestare l'ulteriore rilascio di CNP-38 dal coniugato. I livelli di CNP-38 libero nel plasma possono, ad esempio, essere determinati mediante ELISA utilizzando un anticorpo diretto contro il CNP che si lega alla regione anulare del CNP, come descritto nella letteratura (Brevetto degli Stati Uniti 8.377.884 B2), oppure mediante LC-MS/MS.

Risultati: Le somministrazioni delle dosi sono state ben tollerate senza segni visibili di malessere durante la somministrazione e dopo la somministrazione. Non sono state osservate reazioni in corrispondenza del sito di dosaggio in nessun istante durante tutto il corso dello studio. Dopo somministrazione della dose, il t_{max} totale del CNP-38 è stato osservato dopo 12 ore per il composto 10f e dopo 24 ore per il composto 11i. I livelli totali di CNP-38 nel plasma erano inferiori all'LOQ (100 ng/mL, peptide C-terminale) dopo 120 ore per il composto 10f, mentre il livello nel plasma era ancora pari a circa il 30 % di c_{max} per compound 11i after 168 ore (C-terminal peptide). Per il composto 11i una emivita terminale di 3-4 giorni simile è stata trovata per il peptide C-terminale e per il peptide N-terminale, indicando la presenza di CNP-38 intatto nel coniugato.

Conclusione: l'andamento farmacocinetico di lunga durata favorevole nell'arco di più giorni e la stabilità del CNP-38 nel coniugato 11i indicano l'idoneità quale farmaco precursore del CNP-38 allo scopo di provvedere livelli di

lunga durata del CNP-38 bioattivo rilasciato.

Esempio 25

Digestione di varianti del CNP mediante Endopeptidasi Neutra In Vitro

Allo scopo di determinare la stabilità in vitro di varie varianti del CNP comprendenti differenti lunghezze di catena e PEGilazioni con l'impiego di siti di PEGilazione differenti e molecole PEG in presenza di Endopeptidasi Neutra (NEP), è stato messo a punto un saggio di digestione in presenza di NEP. Questo saggio ha monitorato la diminuzione della variante non digerita del CNP (normalizzata con lo standard interno PFP) nel corso del tempo con riferimento al punto temporale t_0 .

In dettaglio, NEP umana ricombinante (concentrazione finale pari a 2.5 $\mu\text{g/mL}$) e il pentafluorofenolo standard (PFP; concentrazione finale pari a 40 $\mu\text{g/mL}$) sono stati aggiunti alla variante del CNP (100 μg di CNP equivalenti/mL) in tampone di digestione (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, 10 mM di NaCl). La soluzione è stata incubata a 37 °C e 500 giri/minuto per fino a 4 giorni. Campioni sono stati prelevati a intervalli di tempo differenti. La reazione è stata interrotta mediante una riduzione combinata e denaturazione termica con aggiunta di TCEP (tris(2-carbossietil)fosfina; concentrazione finale 25 mM) e incubazione della miscela a 95 °C, 500 giri/minuto per 5 minuti. I prodotti di reazione risultanti sono stati assegnati con l'impiego di HPLC-MS. L'emivita di ciascuna variante del CNP è stata calcolata tramite la variazione del rapporto tra le aree di picco di CNP e PFP ottenute mediante HPLC-UV nel corso del tempo. Per compensare le variazioni nell'attività della proteasi, una digestione di CNP-38 o CNP-34 è stata effettuata in ciascun lotto di misurazione quale riferimento. La Tabella 3 elenca le

emivite, con riferimento al saggio di taglio di NEP in vitro, di varie varianti del CNP di lunghezze differenti e aventi varie molecole PEG legate a catene laterali differenti.

Composto	Variante del CNP	PEGilazione	Emivita norm. [ore]
CNP-22 ¹	CNP-22	-	0.32
CNP-34 ¹	CNP-34	-	4.15
14e ¹	CNP-34	PEG 5 kDa, N-terminale	Proteolisi pressoché nulla dopo 4 giorni.
17e ¹	CNP 34	PEG 5 kDa, Lys16	54.23
18e ¹	CNP-34	PEG 5 kDa, Lys22	38.87
16e ¹	CNP-34	PEG 5 kDa, Lys12	Nessuna valutazione possibile.
CNP-38 ²	CNP-38	-	12.10
19e ²	CNP-38	PEG 5 kDa, Lys26	62.76
15e ²	CNP-38	PEG 5 kDa, N-terminale	Proteolisi pressoché nulla dopo 4 giorni.
12g ²	CNP-38	PEG 4x10 kDa, -Lys26	Proteolisi pressoché nulla dopo 4 giorni.
<p>A causa delle variazioni dell'attività catalitica della NEP tra esperimenti, è stata generata una media di tutte le misurazioni dell'emivita del CNP-34 (4.15 ore) e le misurazioni dell'emivita dei coniugati del CNP-34 sono state normalizzate con riferimento a questa media con l'impiego di un coefficiente per calcolare il $t_{1/2}$ regolato.</p> <p>A causa delle variazioni dell'attività catalitica della NEP tra esperimenti, è stata generata una media di tutte le misurazioni dell'emivita del CNP-38 (12.10 ore) e le misurazioni dell'emivita dei coniugati del CNP-38 sono state normalizzate a questa media utilizzando un coefficiente per calcolare il $t_{1/2}$ calcolato.</p>			

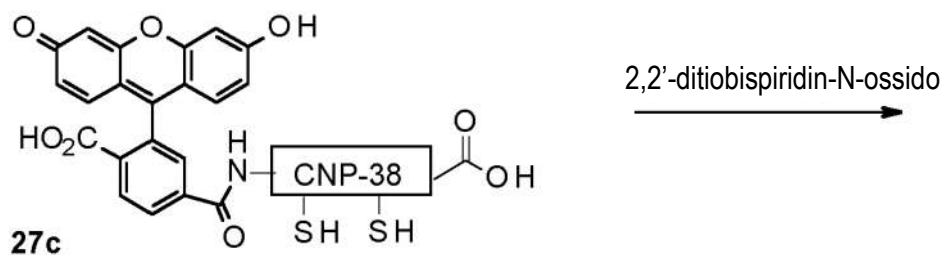
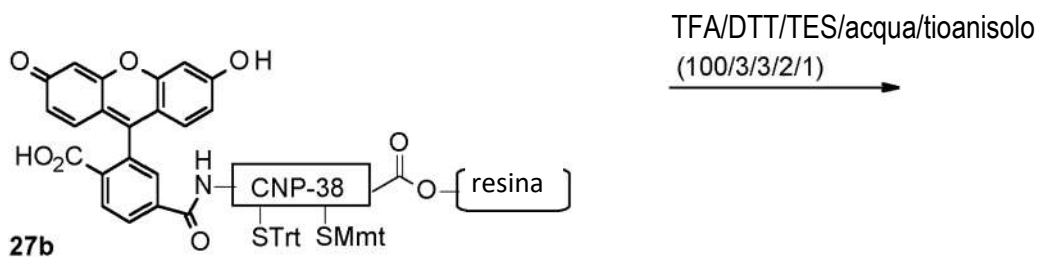
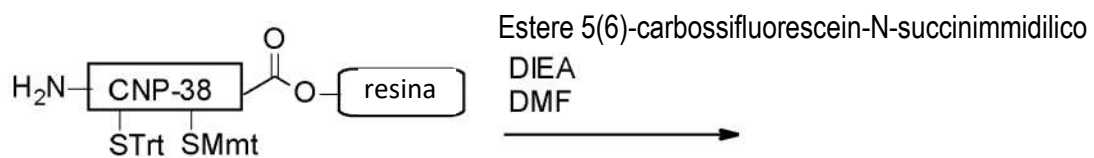
L'ordine di classifica della resistenza verso NEP è il seguente: la variante più lunga del CNP (CNP-38) è più stabile della variante più corta del CNP (CNP-

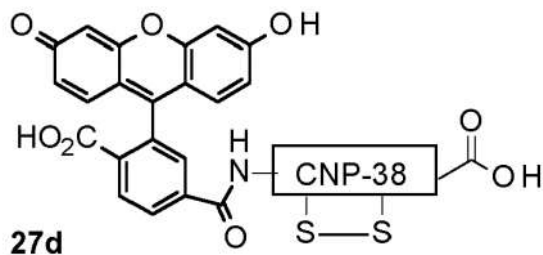
34) che, a sua volta, è più stabile del CNP-22 più corto. L'ordine dei siti di attacco PEG è il seguente: N-terminale > regione in prossimità dell'anello > anello. Pertanto, un attacco PEG N-terminale conferisce la massima stabilità alla digestione proteolitica con NEP per i coniugati testati. La stabilità di CNP-38 PEGilato in corrispondenza di Lys26 può essere aumentata aumentando la dimensione del PEG.

Esempio 27 - non secondo l'invenzione

Sintesi di CNP-38 marcato con fluoresceina 27d e saggio di affinità a NPR-C

Il composto 27d è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:





CNP-38 protetto in corrispondenza della catena laterale su resina TCP tentagel avente l'estremità amminotermine libera 27a (0.50 g, 35.4 μ mol) è stato prerigonfiato in DMF per 30 minuti. Una soluzione di estere 5(6)-carbossifluorescein-N-succinimidilico (41.9 mg, 88.5 μ mol) e DIEA (30.9 μ L, 177 μ mol) in DMF (1.6 mL) è stata applicata sulla resina e la miscela è stata agitata mediante scuotimento per una notte alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 10 volte di volta in volta con DMF e CH_2Cl_2 e è stata essiccata sotto vuoto a dare il composto 27b.

Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 7 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/DTT/TES/acqua/tioanisolo 100/3/3/2/1 (in volume/peso/volume/volume/volume) per 1 ora alla temperatura ambiente. La resina è stata separata mediante filtrazione e il composto 27c grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C) e è stato purificato mediante RP-HPLC a dare 27c. Le frazioni ottenute mediante HPLC combinate sono state utilizzate direttamente nello stadio successivo.

MS: m/z 1105.80 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ = 1105.81).

Alle frazioni contenenti prodotto ottenute mediante HPLC combinate del composto 27c (115 mL), sono stati aggiunti 30 mL di tampone 0.5 M di acido

U001.D1.SM.69E

citrico (pH = 5.00) e 8 mL di una soluzione contenente 10 mM di 2,2'-ditiobis(piridin-N-ossido) in acetonitrile/acqua 1/1 (in volume/volume). La miscela è stata tenuta agitata per 60 minuti alla temperatura ambiente e successivamente è stata diluita con 350 mL di acqua contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume). Il composto 27d è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 16.1 mg (2.90 μ moli, 8.2 % nel corso di 3 stadi) di CNP-38 marcato * 10 TFA

MS: m/z 1105.30 = $[M+4H]^{4+}$, (massa monoisotopica calcolata per $[M+4H]^{4+}$ = 1105.30).

Per il saggio di affinità a NPR-C, è stata sviluppata una linea cellulare Hek293 esprimente NPR-C. La regione di codifica della sequenza di NPR-C (BC131540) è stata clonata in un vettore lentivirale sotto promotore CMV per espressione del recettore costitutivo. Un elemento bicistronico situato sul vettore per resistenza a puromicina è stato utilizzato come marcatore di selezione eucariotico. Dopo trasduzione, pool di cellule in uno stato di crescita stabile sono stati sottoposti a qRT-PCR per confermare l'espressione dell'mRNA recettore rispetto a cellule Hek293 parentali. Un pool di cellule esprimenti NPR-C è stato espanso e congelato quale banca cellulare principale per l'esecuzione dei test su campioni contenenti CNP.

Per il saggio, le cellule nello stato di accrescimento sono state tripsinizzate dal fondo del pallone contenente le cellule, sono state contate, e sono state coltivate in una piastra a 96 pozzetti (1.5×10^5 /pozzetto) e sono state centrifugate. I surnatanti sono stati scartati. Lo standard contenente CNP e il campione sono stati diluiti in serie nel corso di 9 stadi in PBS contenente lo 0.2 % di BSA e sono

stati trasferiti alla piastra per microtitolazione in serie di due e sono stati miscelati con le cellule. Dopo 30 minuti di incubazione alla temperatura ambiente, CNP marcato con fluoresceina 27d è stato aggiunto a ciascun pozzetto con una concentrazione costante e le cellule sono state incubate per altri 45 minuti alla temperatura ambiente. Successivamente, le cellule sono state analizzate mediante citometria a flusso utilizzando l'intensità di fluorescenza media del canale FITC (FL1, Beckman Coulter FC500MPL) quale valore di lettura.

La curva relativa allo standard e la curva relativa al campione sono state generate in un software di analisi (PLA 2.0) utilizzando un adattamento della curva 4PL per il calcolo della potenza e/o dell'IC₅₀.

Tabella 3: Affinità residua per l'NPR-C delle varianti PEGilate del CNP-38

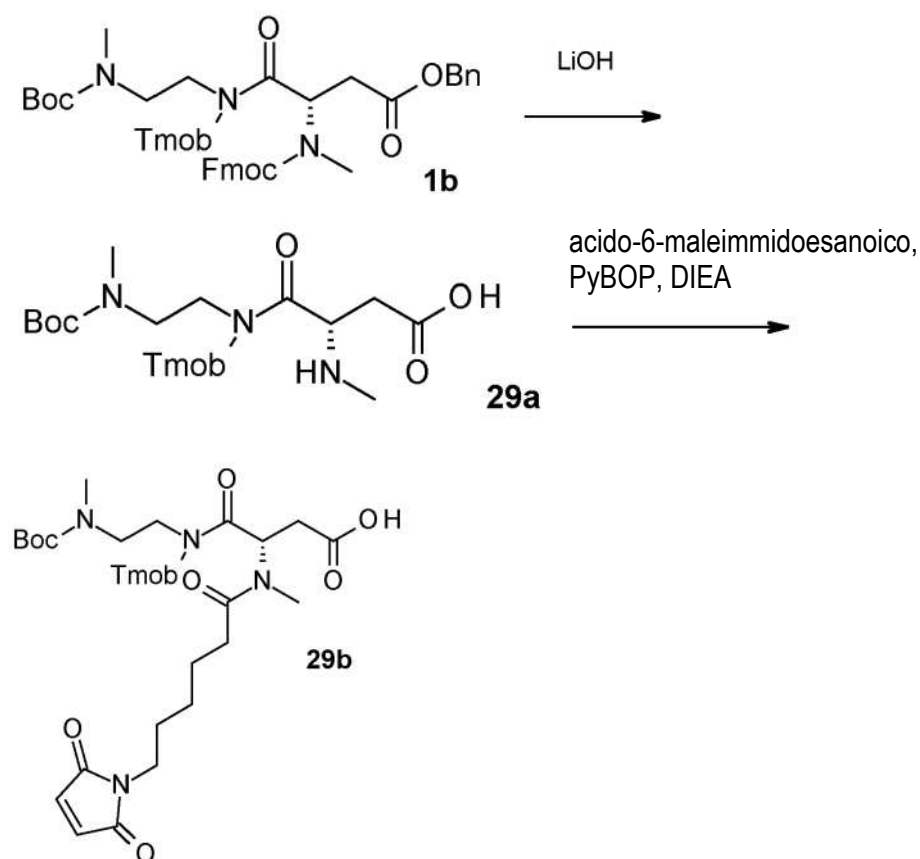
in un saggio basato su cellule rispetto al CNP-38

Composto	PEGilazione	IC ₅₀ di CNP-38 PEGilato/IC ₅₀ CNP-38
15e	PEG 5 kDa, N-terminale	0.53
19e	PEG 5 kDa, Lys26	1.1
10f	PEG 2x20 kDa, Lys26 (coniugato reversibile, punto iniziale di ramificazione del vettore in prossimità del gruppo CNP)	12
12g	PEG 4x10 kDa, Lys26 (coniugato permanente, punto iniziale di ramificazione del vettore in prossimità del gruppo CNP)	143
11i	PEG 4x10 kDa, Lys26 coniugato reversibile, punto iniziale di ramificazione del vettore in prossimità del gruppo CNP)	91
31d	PEG 4-bracci 40 kDa, Lys26 (coniugato reversibile, punto iniziale di ramificazione del	1.7

	vettore in prossimità del gruppo CNP)	
--	---------------------------------------	--

Esempio 29**Sintesi del reagente Asn-linker 29b**

Reagente Asn-linker 29b è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



A una soluzione di 1b (12.85 g, 16.14 mmoli) in isopropanolo (238 mL), sono stati aggiunti H₂O (77.5 mL) e LiOH (2.32 g, 96.87 mmoli). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per 4 ore alla temperatura ambiente. Successivamente, la miscela di reazione è stata diluita con toluene (300 mL). Le fasi sono state separate e la fase organica è stata lavata 3 volte con HCl 0.1 M (200 mL). Le fasi sono state separate ancora una volta. La fase acquosa è stata estratta 3 volte con toluene (100 mL). Il prodotto è stato trovato nella fase acquosa acida e il valore di pH di questa fase è stato regolato a pH 8.5 per mezzo

U001.D1.SM.69E

dell'aggiunta di NaOH 4 N. Successivamente, la fase acquosa è stata estratta 3 volte con CH₂Cl₂ (200 mL). La fase organica è stata lavata con soluzione salina (50 mL), è stata essiccata su Na₂SO₄ e è stata filtrata. Il composto 29a è stato isolato dopo evaporazione del solvente e è stato utilizzato nella reazione successiva senza ulteriore purificazione.

Resa: 6.46 g (13.36 mmoli, 83 %)

MS: m/z 484.06 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata =483.26).

A una soluzione di acido 6-maleimmidoesanoico (1.73 g, 8.19 mmoli) in THF (70 mL), sono stati aggiunti PyBOP (4.26 g, 8.19 mmoli) e DIEA (3.89 mL, 22.33 mmoli). Successivamente, la miscela di reazione è stata tenuta agitata per 2 ore alla temperatura ambiente. Successivamente, il composto 29a (3.60 g, 7.44 mmoli) è stato sciolto in THF (10 mL) e la soluzione è stata aggiunta alla miscela di reazione. La reazione è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per una notte. Successivamente, è stato aggiunto etere metil-terz.-butilico (300 mL). La fase organica è stata lavata 2 volte con soluzione 0.1 M di HCl (200 mL). Le fasi acquose combinate sono state estratte 2 volte con etere metil-terz.-butilico (200 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (150 mL), sono state essiccate su Na₂SO₄ e sono state filtrate. Il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il composto 29b è stato purificato con l'impiego di cromatografia a flash.

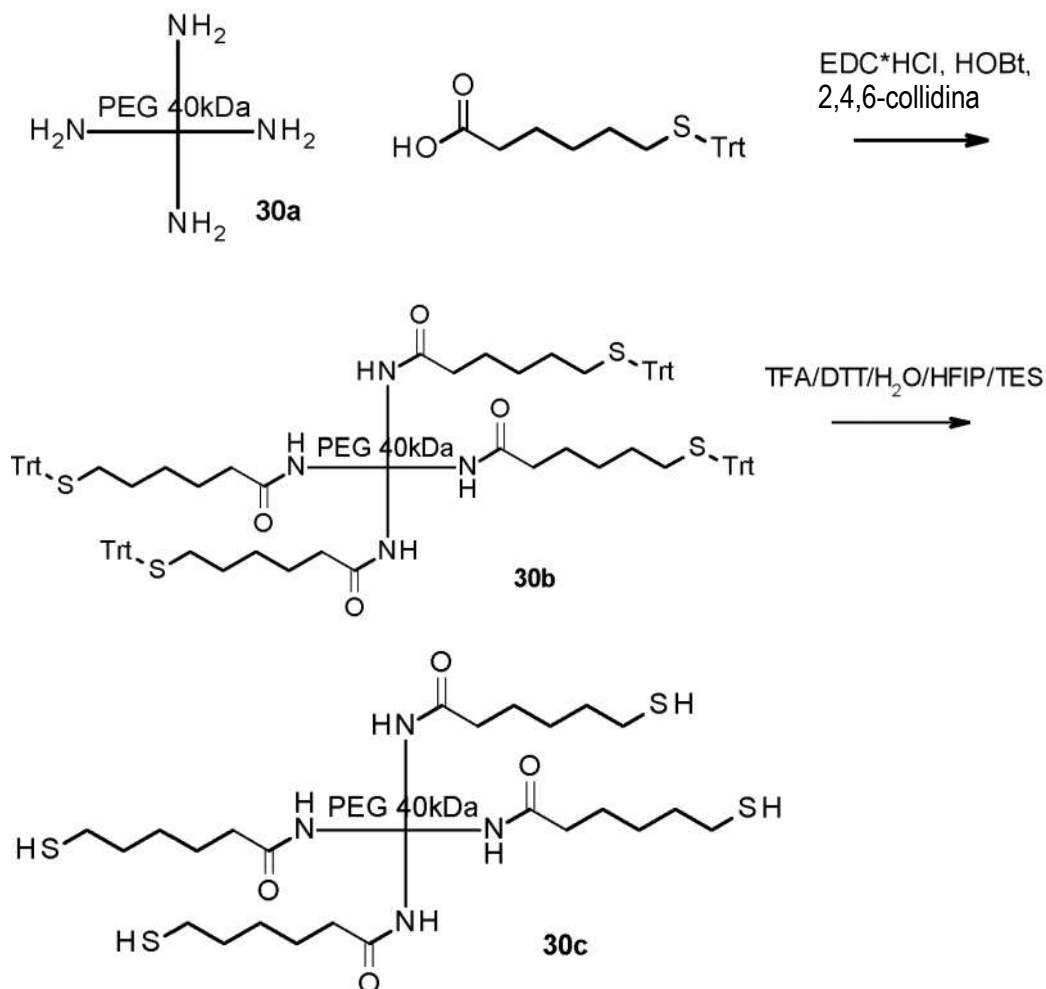
Resa: 3.34 g (4.94 mmoli, 66 %)

MS: m/z 677.34 = [M+H]⁺, (massa monoisotopica calcolata =676.33).

Esempio 30

Sintesi di PEG-4 bracci da 40kDa-tiolo 30c

PEG-4-bracci-tiolo 30c è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



A una soluzione di acido 6-tritilmercapto-esanoico (111.72 mg, 286.02 μ moli), HOBT (43.81 mg, 286.06 μ moli) e EDC·HCl (54.84 mg, 286.06 μ moli) in CH₂Cl₂ (5 mL) è stata aggiunta 2,4,6-collidina (251 μ L, 1.91 mmoli). Successivamente, questa soluzione è stata aggiunta a una soluzione di ammino PEG-4-bracci da 40 kDa (NOF, Sunbright PTE-400PA, 1.30 g, 31.78 μ moli) in CH₂Cl₂ (10 mL). La miscela di reazione è stata tenuta agitata per una notte alla temperatura ambiente. Successivamente, il solvente è stato fatto evaporare (bagno d'acqua a 30 °C). Il composto 30b è stato purificato mediante RP-HPLC.

U001.D1.SM.69E

Resa: 650.5 mg (48 %).

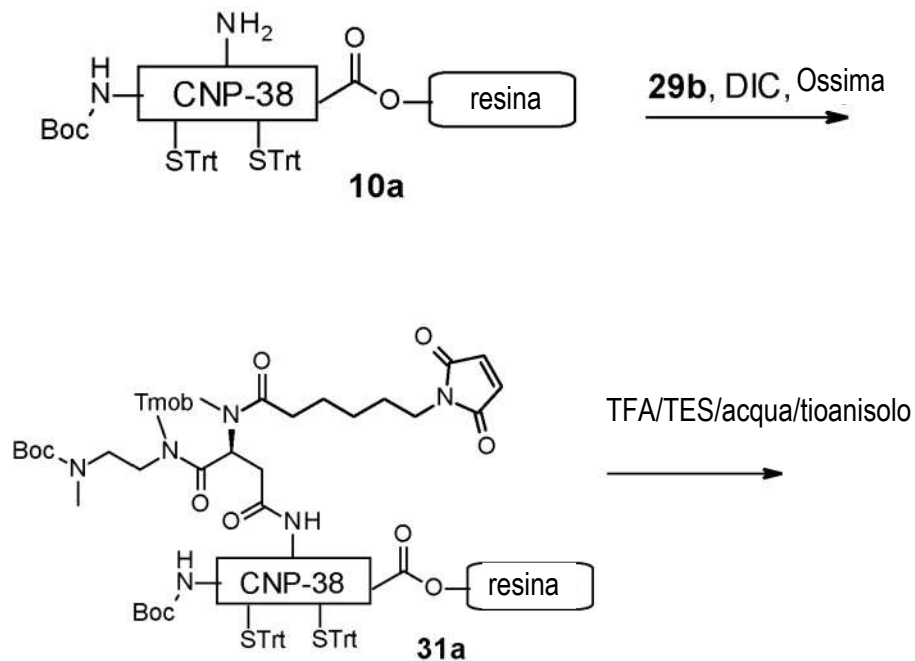
Il taglio del gruppo protettore Trt è stato ottenuto mediante aggiunta del cocktail di taglio (DTT 500 mg/TFA 500 μ L/acqua 500 μ L, TES 2.5 mL/HFIP 5.0 mL/CH₂Cl₂ 25.0 mL) al composto 30b (500 mg, 11.79 μ mol) e incubazione per 30 minuti alla temperatura ambiente. Il composto 30c è stato ottenuto dopo precipitazione in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C).

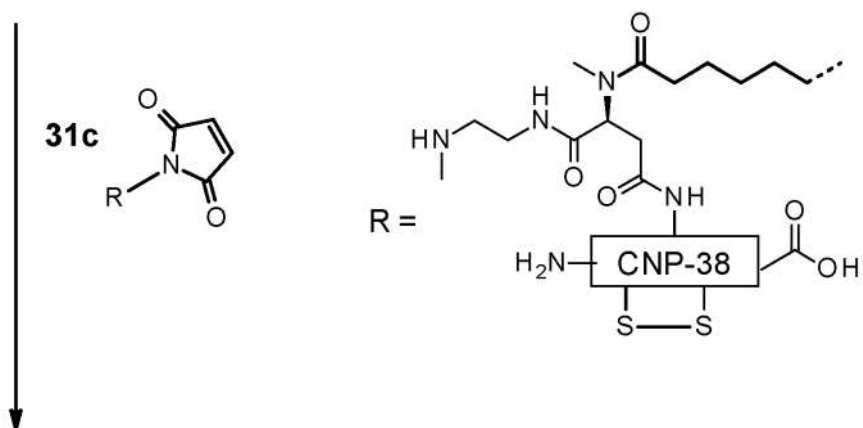
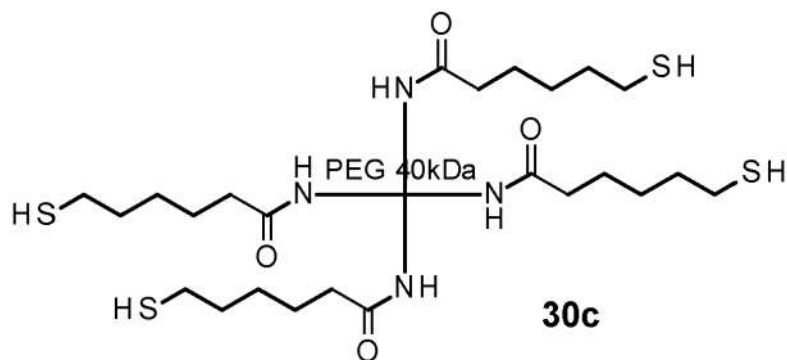
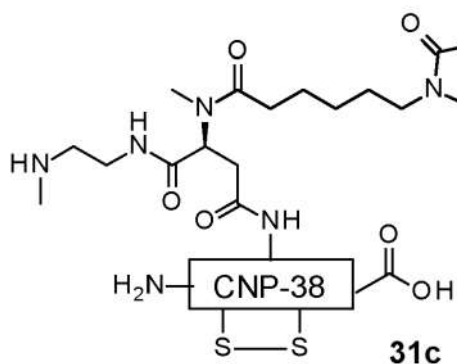
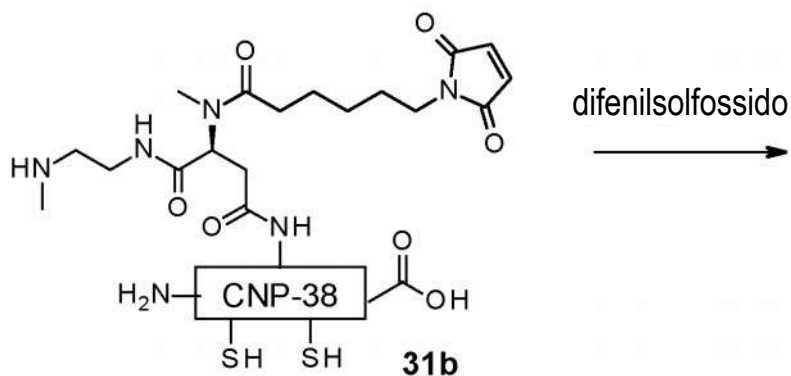
Resa: 401.3 mg (82 %; purezza pari al 93.3 %).

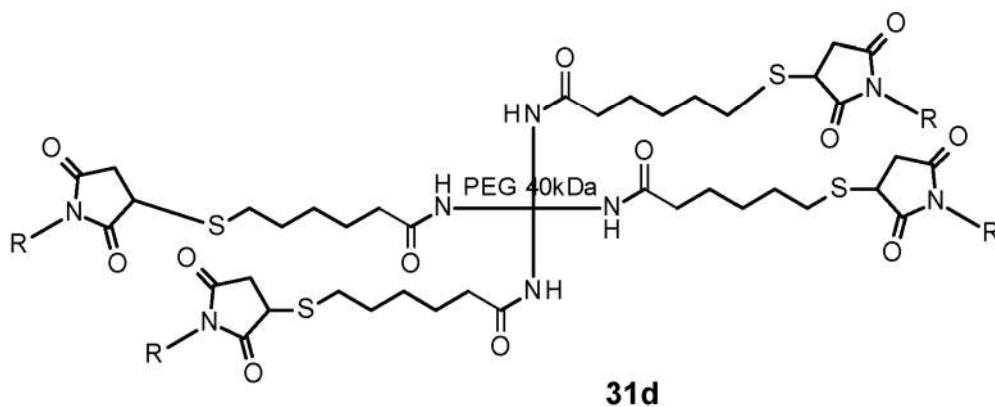
Esempio 31

Sintesi del coniugato 31d

Il coniugato 31d è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:







Una soluzione del reagente linker 29b (3.82 g, 5.64 mmoli), OxymaPure (802 mg, 5.64 mmoli) e DIC (868 μ L, 5.64 mmoli) in DMF (42.5 mL) è stata aggiunta alla resina 10a (18 g, 1.85 mmoli). La sospensione è stata agitata mediante scuotimento per 100 minuti alla temperatura ambiente a dare la resina 31a. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (10 mL) e il composto 10 volte con DCM (10 mL) e è stata essiccata sotto vuoto per 15 minuti. Il taglio del peptide dalla resina e la rimozione dei gruppi protettori sono stati ottenuti mediante trattamento della resina con 135 mL di cocktail di taglio consistente di TFA/TES/acqua/tioanisolo 100/3/2/1 (in volume/volume/volume/volume). La miscela è stata agitata per 60 minuti alla temperatura ambiente. Il composto 31b grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C).

Il precipitato è stato sciolto in TFA (423 mL). A questa soluzione, è stata aggiunta una soluzione di difenilsolfossido (1.87 g, 9.25 mmoli) e anisolo (5.05 mL, 46.25 mmoli) in TFA (40 mL). Successivamente, è stato aggiunto triclorometilsilano (13.3 mL, 114.7 mmoli) e la miscela di reazione è stata tenuta agitata per 15 minuti alla temperatura ambiente. Successivamente, è stato aggiunto fluoruro di ammonio (10.96 g, 296 mmoli) e la soluzione è stata tenuta

U001.D1.SM.69E

agitata per 2 minuti in un bagno d'acqua alla temperatura ambiente. Il composto 31c grezzo è stato fatto precipitare in etere dietilico raffreddato preliminarmente (-18 °C) e è stato purificato mediante RP-HPLC.

Resa: 187 mg (34.2 μmoli, 16 %) CNP-38-linker * 9 TFA

MS: m/z 1110.33 = [M+4H]⁴⁺, (massa monoisotopica calcolata per [M+4H]⁴⁺ = 1110.33).

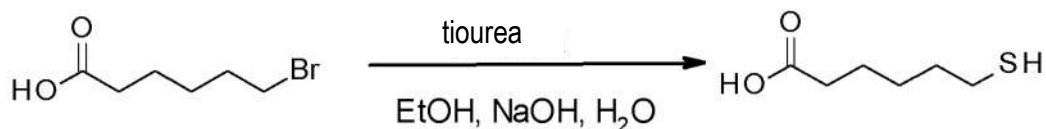
A una soluzione del composto 31c (88.0 mg, 16.1 μmoli) in 4.40 mL di MeCN/H₂O (1:1) contenente TFA allo 0.1 % (in volume/volume) è stata aggiunta una soluzione del composto PEG-4-bracci-40kDa-tiolo 30c (107.35 mg, 2.59 μmoli) in 1.45 mL di acqua contenente lo 0.1 % di TFA e 1 mM di EDTA, seguita da tampone fosfato 0.5 M contenente 3 mM di EDTA (1.46 mL, pH 6.0). La miscela è stata incubata per 2 ore alla temperatura ambiente. Il coniugato 31d è stato purificato mediante RP-HPLC.

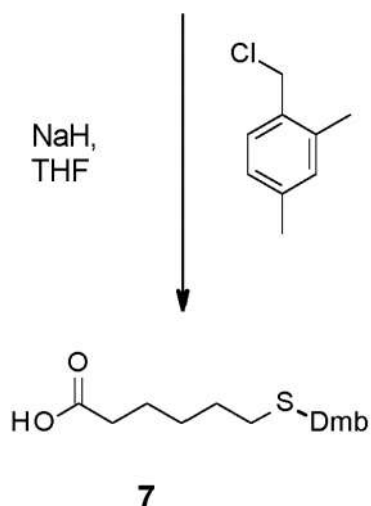
Resa: 129 mg (2.09 μmoli, 80 %) di coniugato 16d * 36 TFA

Esempio 32

Sintesi alternativa di acido 6-mercaptoesanoico protetto Dmb 7

Acido mercapto esanoico protetto con Dmb 7 è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:





A una soluzione di acido 6-bromoesanoico (100 g, 0.513 mmoli) in EtOH (1.0 L) è stata aggiunta tiourea (47 g, 0.615 mmoli) in una porzione a 20 °C. Successivamente, la sospensione è stata riscaldata fino a 78 °C (si è formata una soluzione limpida) e è stata tenuta agitata per 12 ore. Una soluzione di NaOH (62 g, 1.54 moli) in H₂O (1.0 L) è stata aggiunta goccia a goccia con un imbuto a pressione costante. Successivamente, l'ebollizione a ricadere è stata continuata per altre 2 ore. La miscela di reazione è stata versata in H₂O (1 L) e è stata estratta con EtOAc (1 L). La fase acquosa è stata acidificata con HCl conc. Verso pH = 2 e successivamente è stata estratta 3 volte con EtOAc (500 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (400 mL). Successivamente, le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, sono state filtrate e il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta a 45 °C. L'acido 6-mercaptoesanoico è stato utilizzato nella reazione successiva senza ulteriore purificazione.

Resa: 62 g (prodotto grezzo)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.50 - 2.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.61 (m,

4H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, ^1H) ppm.

Acido 6-mercaptoesanoico (27.0 g, 0.182 mmoli) è stato caricato in un pallone a fondo sferico a tre colli da 1 L con THF anidro (540 mL). La soluzione è stata degasata mediante tecnica con ciclo di congelamento-pompaggio-scongelo e successivamente è stata raffreddata a 0 °C con un bagno di ghiaccio esterno. NaH (18.2, 455.4 mmoli, 4.16 mL, purezza pari al 60 %) è stato aggiunto con cucchiaini di corno nel corso di 30 minuti a 0 °C. Successivamente, è stato aggiunto 2,6-dimetilbenzilcloruro (28.2 g, 0.182 moli) in una porzione unica. La miscela di reazione è stata riscaldata a 20 °C e è stata tenuta agitata per 12 ore. La miscela di reazione è stata versata in H₂O (540 mL) e è stata estratta 2 volte con MTBE (540 mL). Successivamente, la fase acquosa è stata acidificata con HCl conc. verso pH = 2 e successivamente è stata estratta 3 volte con MTBE (500 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (500 mL), sono state essiccate su Na₂SO₄ e sono state filtrate. Il composto 7 è stato isolato dopo evaporazione del solvente sotto pressione ridotta a 45 °C nella forma di un olio di colore giallo.

Resa: 41.5 g (0.16 moli, 85 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆):

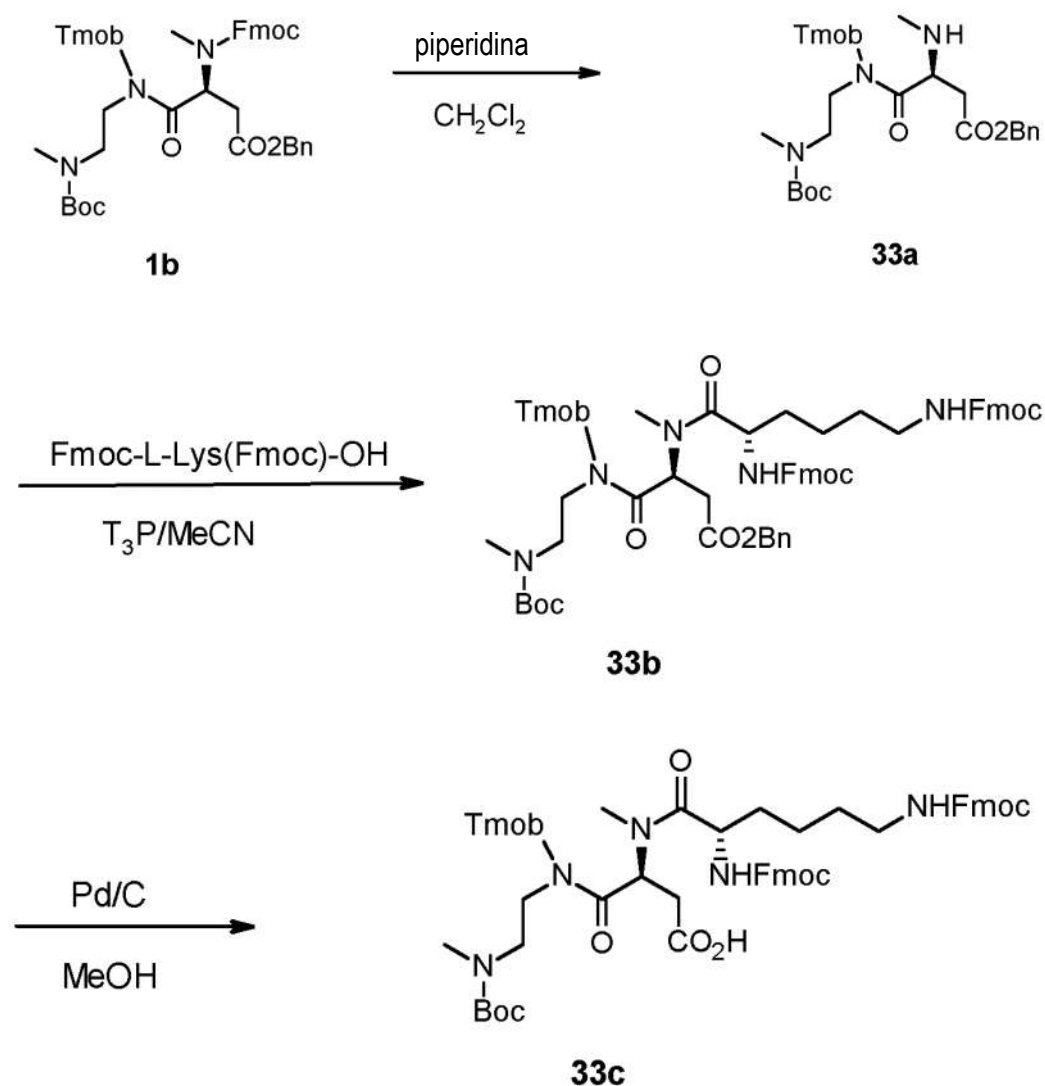
$\delta = 11.99$ (s, 1 H), 7.05 - 7.07 (d, $J = 6.8$ Hz, ^1H), 6.97 (s, ^1H), 6.91 - 6.92 (d, $J = 6.8$ Hz, ^1H), 3.66 (s, 2H), 2.38 - 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 - 2.19 (m, 2H), 1.40 - 1.55 (m, 4H), 1.22 - 1.38 (m, 2H) ppm

MS (neg. mode): m/z 265.0 = $[\text{M-H}]^-$, (massa monoisotopica calcolata = 265.13).

Esempio 33

Sintesi del reagente linker 33c

Il reagente linker 33c è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



Quattro reazioni sono state condotte in parallelo. A una soluzione del composto 1b (60 g, 75 mmoli) in CH_2Cl_2 (300 mL) è stata aggiunta piperidina (58 g, 0.68 moli, 67 mL). La miscela di reazione è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 4 ore. Le quattro reazioni che sono state condotte in parallelo sono state combinate per il trattamento post-reazione. La miscela di reazione è stata diluita con H_2O (500 mL) e è stata regolata con una soluzione 0.5 N di HCl verso $\text{pH} = 3 \sim 4$. La fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con

U001.D1.SM.69E

CH₂Cl₂ (800 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate di volta in volta con soluzione salina (400 mL) e soluzione satura al 5 % di NaHCO₃ (400 mL). Successivamente, le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, sono state filtrate e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il composto 33a è stato purificato mediante cromatografia su silice (100-200 mesh) con DCM/MeOH (20/1 to 4/1).

Resa: 150 g (87 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ = 7.34 - 7.38 (m, 4H), 6.25 - 7.29 (m, 2H), 5.08 - 5.19 (m, 2H), 4.60 - 4.68 (m, ¹H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 9H), 3.10 - 3.27 (m, 3H), 2.65 - 3.05 (m, 8H), 1.36 (s, 9H) ppm.

Due reazioni sono state condotte in parallelo. A una soluzione di Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (79 g, 0.13 moli), 33a (70 g, 0.12 moli), 4-etilmorfolina (70 g, 0.61 moli, 77 mL) in MeCN (850 mL) è stata aggiunta goccia a goccia T₃P (50 % in EtOAc; 140 g, 0.22 moli) nel corso di un periodo di 30 minuti. Dopo aggiunta, la miscela di reazione è stata tenuta agitata alla temperatura ambiente per 18 ore. Le due reazioni che sono state condotte in parallelo sono state combinate per il trattamento post-reazione. La miscela di reazione è stata diluita con H₂O/CH₂Cl₂ (1:1, 2 L) e successivamente è stata regolata con soluzione 0.5 N di HCl verso pH = 3 ~ 4. La fase organica è stata separata e la fase acquosa è stata estratta con CH₂Cl₂ (1 L). Le fasi organiche combinate sono state lavate di volta in volta con soluzione salina (800 mL) e con soluzione al 5 % di NaHCO₃ (800 mL). Successivamente, le fasi organiche combinate sono state essiccate su Na₂SO₄, sono state filtrate e il solvente è stato fatto evaporare sotto vuoto. Il composto 33b

U001.D1.SM.69E

è stato purificato mediante cromatografia su silice (100-200 mesh) con etere di petrolio/acetato di etile (5/1 - 1/1).

Resa: 160 g (57 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ = 7.80 - 7.90 (m, 4H), 7.61 - 7.68 (m, 5H), 7.20 - 7.40 (m, 14H), 6.14 - 6.28 (m, 3H), 5.01 - 5.07 (m, 2H), 4.15 - 4.36 (m, 8H), 3.71 - 3.77 (m, 9H), 2.80 - 3.53 (m, 9H), 2.66 - 2.75 (m, 4H), 2.36 - 2.39 (m, ¹H), 1.52 - 1.55 (m, 2H), 0.88 - 1.19 (m, 13H) ppm.

Due reazioni sono state condotte in parallelo. A una soluzione del composto 33b (60 g, 52 mmoli) in MeOH (1.2 L) è stato aggiunto Pd/C al 10 % (18 g) in una bottiglia di idrogenazione da 2 L. La miscela di reazione è stata degasata e è stata purificata mediante lavaggio per 3 volte con H₂ e successivamente è stata tenuta agitata a 25 °C sotto atmosfera di H₂ (45 lb/pollice²) per 2.5 ore. Le due reazioni che sono state condotte in parallelo sono state combinate per il trattamento di post-reazione. La miscela di reazione è stata filtrata mediante diatomite e il filtrato è stato concentrato sotto vuoto a dare il composto 33c grezzo. Il composto 33c è stato purificato mediante cromatografia su silice (100-200 mesh) con DCM/MeOH (200/1 - 100/3).

Resa: 70 g (63 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

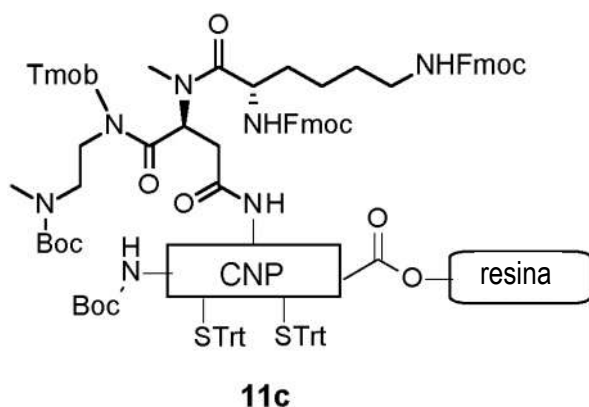
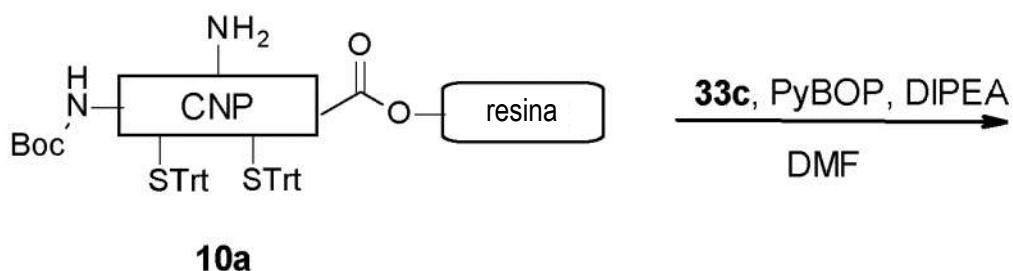
δ = 12.15 (s, ¹H), 7.87 - 7.89 (m, 4H), 7.50 - 7.70 (m, 5H), 7.31 - 7.40 (m, 9H), 6.20 - 6.23 (m, 2H), 4.13 - 4.36 (m, 10H), 3.70 - 3.77 (m, 9H), 2.62 - 3.10 (m, 12H), 2.30 - 2.34 (m, ¹H), 2.14 - 2.18 (m, ¹H), 1.50 - 1.58 (m, 2H), 1.25 - 1.34 (m, 13H) ppm

MS: m/z 1056.4 = $[M+H]^+$, (massa monoisotopica calcolata = 1056.50).

Esempio 34

Sintesi alternativa del composto 11c

Il composto 11c è stato sintetizzato secondo lo schema seguente:



Una soluzione del reagente linker 33c (3.21 g, 3.04 mmoli), PyBOP (1.58 g, 3.04 mmoli) e DIPEA (848 mL, 4.86 mmoli) in DMF (24.0 mL) è stata incubata per 5 minuti alla temperatura ambiente, quindi è stata aggiunta alla resina 10a (12 g, 1.21 mmoli). La sospensione è stata agitata mediante sospensione per 2.5 ore alla temperatura ambiente. La resina è stata lavata 10 volte con DMF (10 mL) e 10 volte con DCM (10 mL) e è stata essiccata sotto vuoto per 60 minuti.

Esempio 35

CNP-38 e coniugato 11i: Valutazione di Effetti Cardiovascolari nel Topo

Cosciente (Somministrazione per via Sottocutanea)

Lo scopo di questo studio era valutare gli effetti collaterali emodinamici del composto 11i a un livello di dosaggio equivalente a un livello di dosaggio del CNP-38 che provoca effetti collaterali emodinamici (diminuzione della pressione sanguigna) nel topo sottoposto a telemetria.

Topi Crl:CD1(ICR) di sesso maschile (di età compresa tra 8 e 13 settimane e peso corporeo compreso tra 27.3 e 35.6 g all'inizio della somministrazione delle dosi) sono stati sottoposti a impianto chirurgico di un trasmettitore di telemetria TA11PA-C10 (Data Sciences International (DSI)) nell'arteria carotide. Il corpo del trasmettitore è stato posizionato per via sottocutanea nel fianco laterale del topo. I topi sono stati trattati con il farmaco per via sottocutanea secondo uno schema di crossover a quadrato latino, con almeno 72 ore di intervallo tra le somministrazioni. I topi sono stati trattati mediante somministrazione con 1) veicolo (10 mM di succinato, 46.0 g/L di mannitolo, pH 4.00), 2) CNP-38 (800 µg di CNP-38/kg, 10 mM di succinato, 46.0 g/L di mannitolo, pH 4.00) o 3) composto 11i (800 µg di CNP-38 eq/kg, 10mM di succinato, 46.0 g/L di mannitolo, pH 4.00). Almeno quattro topi sono stati inclusi a ciascun livello di dosaggio. Pressione sanguigna (sistolica (SAP), diastolica (DAP) e arteriosa media (MAP) e frequenza cardiaca (HR, derivata dalla pressione sanguigna), sono state registrate utilizzando un sistema di cattura di dati digitali connesso con un sistema di acquisizione e analisi di dati DSITM Ponemah. Il sistema di cattura ha consentito di registrare i parametri cardiovascolari mentre i topi si trovavano in gabbie individuali. Il giorno di ciascuna sessione di test gli animali sono stati pesati e una registrazione presomministrazione della dose è stata effettuata per

almeno 60 minuti prima della somministrazione della dose. Ciascun topo è stato reintrodotta nella gabbia di provenienza e i parametri cardiovascolari sono stati registrati per approssimativamente 48 ore postsomministrazione della dose. Pressione sanguigna e HR sono state riportate in corrispondenza dei seguenti punti temporali: -30, -20, -10, 5, 15 e 30 minuti postsomministrazione della dose e 1, 2, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 e 48 ore postsomministrazione della dose. Ciascun punto temporale è stato presentato come il valore medio di una registrazione di cinque minuti prima del punto temporale. Il periodo di monitoraggio è stato scelto in maniera tale da coprire l'esposizione agli elementi testati sia prima sia dopo T_{max} .

Risultati: rispetto ai valori presomministrazione della dose, gli animali trattati con il veicolo hanno avuto un aumento della MAP ai punti temporali corrispondenti al prelievo dei campioni postsomministrazione della dose 5, 15, e 30 minuti. Questa è stata considerata una risposta fisiologica normale dovuta alla manipolazione e alla somministrazione della dose. Lo stesso fisiologico della MAP è stato aumento osservato per gli animali trattati con la dose del composto 11i ai punti temporali corrispondenti al prelievo dei campioni 5, 15 e 30 minuti postsomministrazione della dose presomministrazione della dose. In 3 su 4 animali trattati con CNP-38 l'aumento fisiologico della MAP non è stato evidente. Al contrario, 3 su 4 animali trattati con CNP-38 hanno mostrato una diminuzione significativa della MAP al punto temporale corrispondente al prelievo dei campioni 5, 15, e 30 minuti postsomministrazione della dose. Durante i dieci punti temporali rimanenti non vi sono state differenze nei valori della MAP tra gli animali trattati con veicolo, CNP-38 e composto 11i.

MAP (mmHg) presomministrazione della dose rispetto a MAP 30 minuti postsomministrazione della dose (\pm SD media)

	Veicolo (n=10)	11i (n=4)	CNP-38 (n=4)
Valore predose	101.9 \pm 10.0	106.4 \pm 10.7	106.8 \pm 13.4
5 minuti postdose	125.9 \pm 7.3	122.8 \pm 5.9	102.0 \pm 7.5
15 minuti postdose	126.3 \pm 6.9	121.5 \pm 7.5	89.5 \pm 29.4
30 minuti postdose	114.4 \pm 15.3	111.5 \pm 13.7	99.5 \pm 25.2

Tendenze simili sono state osservate per SAP e DAP per tutti i livelli di dosaggio. L'HR non è stata influenzata dal trattamento con CNP-38 o 11i.

In conclusione, la somministrazione per via sottocutanea del composto 11i non ha aumentato la pressione sanguigna come osservato per un dosaggio equivalente del CNP-38.

Esempio 36

Profilo farmacocinetico del CNP-38 dopo somministrazione monodose per via sottocutanea a scimmie cynomolgus

Questo studio è stato condotto allo scopo di testare le caratteristiche farmacocinetiche del CNP-38 dopo somministrazione sottocutanea (s.c.) in scimmie cynomolgus. Tre scimmie di sesso maschile (età 2-4 anni, 3-5 kg) hanno ricevuto una singola iniezione s.c. di una dose pari a 40 μ g/kg di CNP-38. Campioni di sangue sono stati raccolti 5, 10, 15, 30, 45 minuti e 1, 2, 4, 8 ore dopo la somministrazione della dose.

Metodo: I livelli del CNP nel plasma sono stati analizzati utilizzando un saggio radioimmunologico competitivo disponibile dal commercio (RK-012-03,

Phoenix Pharmaceuticals, CA). Il saggio è stato applicato essenzialmente come descritto dal fabbricante. Il saggio è basato su legame competitivo tra CNP marcato con 125I (fornito nel kit) e CNP non marcato (da campione allo studio o sostanze di calibrazione) a un anticorpo anti-CNP. Quando la concentrazione del CNP nel campione aumenta, la quantità del CNO marcato con 125I che è in grado di legarsi all'anticorpo diminuisce. Misurando la quantità del CNP marcato con 125I legato in funzione della concentrazione del peptide, è possibile costruire una curva di calibrazione a partire dalla quale è possibile determinare la concentrazione di peptide nel campione.

Al protocollo di saggio fornito sono state apportate alcune modifiche. Queste modifiche hanno incluso l'impiego di una sostanza di calibrazione per CNP di produzione propria e campioni di QC per garantire coerenza tra cicli di analisi. A fine di abbreviare la durata del saggio, l'incubazione iniziale dei campioni con anticorpi è stata effettuata alla temperatura ambiente per 5 ore (anziché per 16-24 ore a 4 °C). A causa degli effetti di matrice in plasma di scimmia, la concentrazione minima richiesta di diluizione è stata impostata pari a 1 : 10, dando un intervallo di analisi pari a 150-1080 pg/mL di CNP.

Risultati: la somministrazione del CNP-38 alle scimmie cynomolgus è stata ben tollerata. Dopo iniezione s.c., il T_{max} del CNP-38 è stato osservato dopo 10 minuti, con un tempo medio di emivita approssimativamente pari a 7 minuti.

Parametro PK	Risultato
T_{max} (medio)	10 minuti
C_{max} (media)	7.9 ng/mL

AUC _{last} (media)	2.5 h*ng/mL
Emivita (media)	6.6 minuti

Esempio 37

Profilo farmacocinetico del coniugato 11i dopo somministrazione monodose per via sottocutanea a scimmie cynomolgus

Questo studio è stato condotto allo scopo di studiare le caratteristiche farmacocinetiche del composto 11i dopo somministrazione s.c. in scimmie cynomolgus. Quattro animali di sesso maschile (età 2-4 anni, 3-5 kg) hanno ricevuto una singola iniezione s.c. del composto 11i in una dose pari a 40 µg di CNP-38 eq/kg. Campioni di sangue sono stati raccolti fino a 168 ore postsomministrazione della dose e è stato generato il plasma (litio eparina). Le concentrazioni totali del CNP-38 sono state determinate mediante LC-MS/MS.

Metodo: il termine "CNP-38 totale" si riferisce a una combinazione del CNP-38 e del CNP-38 legato nel coniugato del CNP-38. Le concentrazioni totali del CNP-38 nel plasma sono state determinate mediante quantificazione del peptide firma C-terminale (sequenza: IGSMGLGC) dopo digestione triptica e riduzione dei ponti disolfuro.

L'analisi mediante LC-MS è stata effettuata con l'impiego di un sistema per UPLC Agilent 1290 accoppiato a uno spettrometro di massa Agilent 6460 Triple Quad tramite una sonda ESI. La cromatografia è stata condotta su una colonna analitica Acquas Acquity BEH C18 (I.D. 50 x 1.0 mm, dimensione delle particelle 1.7 µm, 130 Å) con filtraggio preliminare a una portata pari a 0.5 mL/minuto (T = 45 °C). Acqua (di qualità ultrapura ≤ 500 ppt di sodio) contenente lo 0.1 % di

acido formico (in volume/volume) è stata impiegata quale fase mobile A e acetonitrile (di qualità per ULC/MS) con lo 0.1 % di acido formico quale fase mobile B. Il sistema a gradiente è consistito in un breve stadio isocratico ai parametri iniziali dello 0.1 % di B per 0.5 minuti seguito da un aumento lineare dallo 0.1 % di B al 30 % di B in 1.5 minuti. L'analisi della massa è stata condotta nella modalità di monitoraggio a reazioni multiple (MRM), monitorando le reazioni di ionizzazione m/z 824.5 $[M+H]^{1+}$ a 515.2. Quale standard interno è stato utilizzato coniugato del CNP-38 deuterato.

Standard di calibrazione del coniugato del CNP-38 in plasma privo delle sostanze allo studio sono stati preparati come segue: il plasma di cynomolgus in litio eparina congelato è stato prima omogeneizzato, quindi è stato centrifugato per 5 minuti.

La formulazione del coniugato del CNP-38 è stata diluita a dare otto soluzioni di lavoro contenenti sostanze di calibrazione differenti contenenti tra 0.103 e 51.28 $\mu\text{g/mL}$ (CNP-38 eq.) in metanolo al 50 %/acqua al 50 %/acido formico allo 0.1 % (in volume/volume/ volume). Le soluzioni di lavoro sono state iniettate in plasma privo di sostanze allo studio a concentrazioni comprese tra 10.3 ng/ mL (CNP-38 eq.) e 5128 ng/mL (CNP-38 eq.). Gli standard sono stati utilizzati per la generazione di una curva di calibrazione. Una curva di calibrazione è stata generata sulla base dei rapporti tra le aree dei picchi dell'analita e degli standard interni utilizzando la tecnica della regressione lineare pesata ($1/x^2$) e le concentrazioni dei campioni sono state determinate mediante ricalcolo contro la curva di calibrazione.

Per la preparazione dei campioni, la precipitazione delle proteine è stata

effettuata mediante aggiunta di 200 μL di acetonitrile raffreddato preliminarmente ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) a 50 μL del campione di plasma e 10 μL di soluzione standard interna (2.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ di CNP-38 eq. in metanolo al 50 %/acqua al 50 %/acido formico allo 0.1 % (in volume/volume/volume)). 200 μL del surnatante sono stati trasferiti in una nuova piastra a pozzetti e sono stati fatti evaporare fino a secchezza (sotto un leggero flusso di azoto a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$). Per la ricostituzione del solvente, 100 μg di tripsina (numero d'ordine V5111, Promega GmbH, Mannheim, Germania) sono stati sciolti in 100 μL di acido acetico 10 mM. Sono stati aggiunti 2.5 mL di tampone Tris e 500 μL di metanolo. 50 μL del solvente ricostituito risultante sono stati aggiunti a ciascuna cavità della piastra a pozzetti. Dopo ore di incubazione a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eppendorf ThermoMixer con ThermoTop), 5 μL di una soluzione 0.5 M di TCEP sono stati aggiunti a ciascuna cavità e la piastra è stata incubata ancora una volta per 30 minuti a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dopo che i campioni si sono raffreddati alla temperatura ambiente, sono stati aggiunti 2 μL di acido formico al 60 % in acqua. 10 μL sono stati iniettati nel sistema per UHPLC-MS.

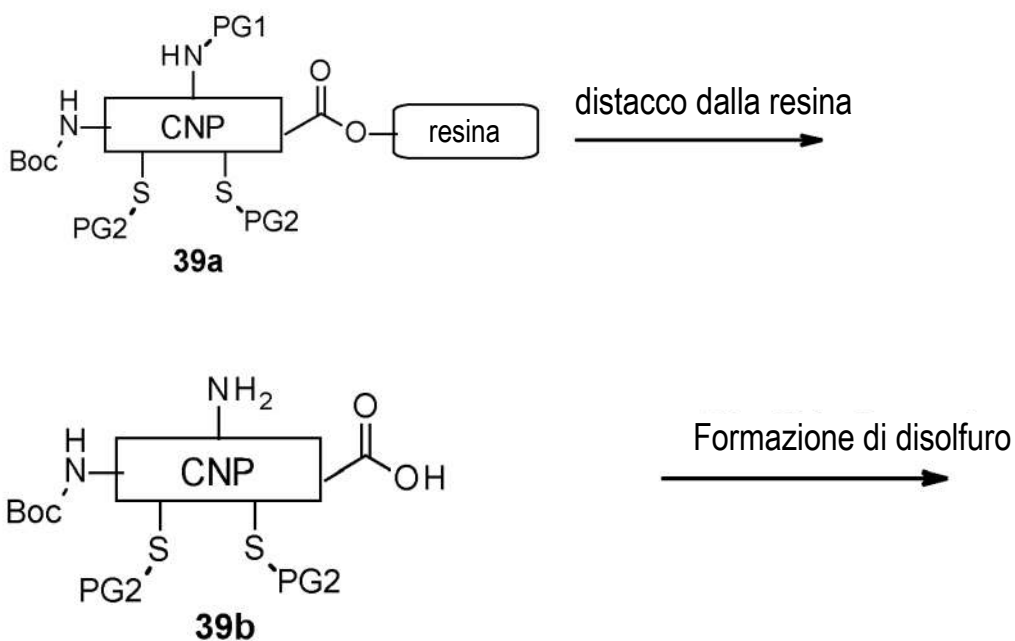
Risultati: la somministrazione del composto 11i a scimmie cynomolgus è stata ben tollerata. Dopo iniezione s.c. del composto 11i il T_{max} medio è stato pari a 36 ore, e con un tempo medio di emivita pari a di 107 ore.

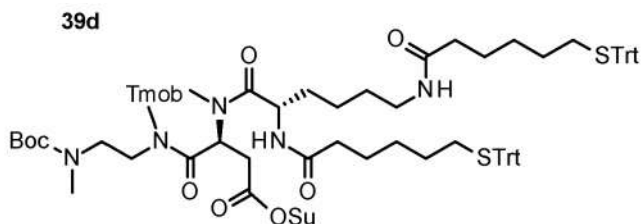
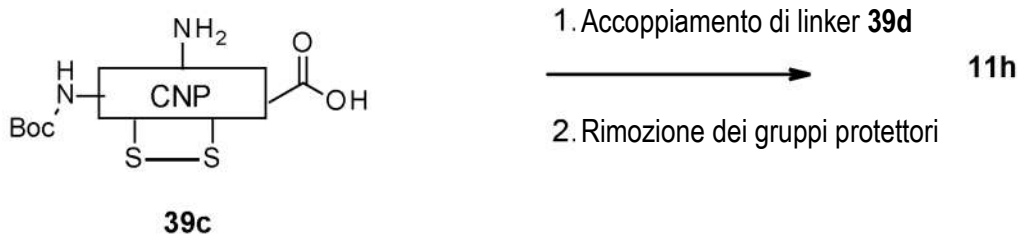
Parametro PK	Risultato
T_{max} (medio)	36 ore
C_{max} (media)	316 ng/mL
AUC_{last} (media)	38,051 h*ng/ML
Emivita (media)	107 ore

Esempio 38**Stimolazione funzionale del cGMP in cellule NIH-3T₃ con CNP rilasciato**

Il composto 11i è stato incubato in condizioni fisiologiche (1 mg di CNP-38 eq/mL), come descritto nell'Esempio 20. Dopo 7 giorni, il CNP-38 rilasciato è stato isolato mediante RP-HPLC e è stato analizzato per determinarne la bioattività come descritto nell'Esempio 21.

Composto	Variante del CNP	PEGilazion e	EC ₅₀ del composto/EC ₅₀ del CNP-38
CNP-38 rilasciato	CNP-38	-	1

Esempio 39**Sintesi alternativa di 11h**



Sintesi alternativa del composto 11h: il composto 39a viene sintetizzato mediante sintesi in fase solida come descritto in Materiali e Metodi. Il gruppo protettore PG1 per la catena laterale di lisina dell'anello e i gruppi protettori PG2 per le catene laterali di cisteina sono Mmt. Il distacco dalla resina in condizioni blande e la formazione di disolfuro per mezzo del trattamento con iodio fornisce il composto 39c. Dopo accoppiamento della molecola linker 39d e deprotezione globale, il composto 11h viene purificato mediante RP-HPLC.

Abbreviazioni:

ACH	Acondroplasia
ACN	Acetonitrile
AcOH	Acido acetico
AUC _{tlast}	Area al di sotto della curva all'ultimo intervallo di tempo quantificabile
Bn	Benzile
Boc	terz.-butilossicarbonile
BSA	Sieroalbumina di bovino

U001.D1.SM.69E

cGMP	Guanosinmonofosfato ciclico
C _{max}	Concentrazione massima
CMV	Citomegalovirus
CNP	Peptide natriuretico di tipo C
COMU	(1-Ciano-2-etossi-2-ossoetilidenamminoossi)dimetilammino- morfolino-carbenio esafluorofosfato
conc.	Concentrato/a
d	Giorno
CTC	Polistirenclorotritilcloruro
DAP	Pressione arteriosa diastolica
DBU	1,3-diazabicyclo[5.4.0]undecene
DCC	N,N'-dicicloesilcarbodiimmide
DCM	diclorometano
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimmide
DIEA	N,N-diisopropiletilammina
DIPEA	N,N-diisopropiletilammina
DMAP	dimetilammino-piridina
DMEM	Mezzo di Eagle modificato di Dulbecco
Dmb	2,4-Dimetilbenzile
DMEM	Mezzo di Eagle modificato di Dulbecco
DMF	N,N-dimetilformammide
DMSO	Dimetilsolfossido
DTT	Ditiotreitolo
EC ₅₀	Concentrazione tale per cui si ottiene la metà dell'effetto

	massimo
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide
EDTA	Acido etilendiamminatetraacetico
ELISA	Saggio di immunoassorbimento enzimatico
eq	Equivalente stechiometrico
ESI-MS	Spettrometria di massa a ionizzazione elettrospray
Et	Etile
EtOAc	Acetato di etile
EtOH	Etanolo
FBS	Siero fetale di bovino
FGFR3	Recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti
FITC	Isotiocianato di fluoresceina
Fmoc	9-Fluorenilmetilossicarbonile
h	Ora
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato
HCH	Ipocondroplasia
HFIP	Esafluoroisopropanolo
HPLC	Cromatografia liquida ad alta prestazione
HOBt	N-idrossibenzotriazolo
HR	Frequenza cardiaca
IBMX	3-Isobutil-1-metilxantina
iPrOH	2-Propanolo
iv	Per via intravenosa

U001.D1.SM.69E

ivDde	4,4-Dimetil-2,6-diossocioes-1-iliden)-3-metilbutile
LC	Cromatografia liquida
LTQ	Quadrupolo a trappola lineare
Mal	3-Maleimmidopropile
MAP	Pressione arteriosa media
Me	Metile
MeOH	Metanolo
min	Minuti
Mmt	Monometossitritile
MS	Spettro di massa/spettrometria di massa
MSA	Acido metansolfonico
MTBE	Etere metil-terz.-butilico
Mtt	Metiltritile
MW	Peso molecolare
m/z	Rapporto massa/carica
NEP	Endopeptidasi neutra
NHS	N-Idrossisuccinimmide
NPR	Recettore del peptide natriuretico
OtBu	Terz.-butilossi
PBS	Soluzione salina tamponata con fosfato
PEG	Poli(etilenglicol)
PFP	Pentafluorofenolo
pH	Potenziale di idrogeno
Pr	Propile

U001.D1.SM.69E

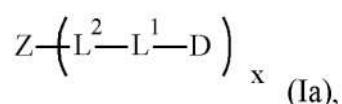
PyBOP	Benzotriazol-1-il-ossitripirrolidino-fosfonio esafluorofosfato
Q-TOF	Quadrupolo - tempo di volo
qRT-PCR	Reazione a Catena della Polimerasi in Tempo Reale Quantitativa
RP-HPLC	Cromatografia liquida ad alta prestazione a fase inversa
rpm	Velocità di rotazione (Giri al minuto)
rt	Temperatura ambiente
SIM	Monitoraggio a ioni singoli
SAP	Pressione arteriosa sistolica
SEC	Cromatografia ad esclusione dimensionale
sc	Per via sottocutanea
Su	Succinimidile
T ₃ P	2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-triossatrifosforinan-2,4,6-triossido
TCEP	Tris(2-carbossietil)fosfina
TCP	Cloruro di tritile legato a polistirene
TD	Displasia tanatoforica
TES	Trietilsilana
TFA	Acido trifluoroacetico
THF	Tetraidrofurano
TIPS	Triisopropilsilano
T _{max}	Tempo di concentrazione massima
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletildiammina
Tmob	2,4,6-Trimetossibenzile
TR-FRET	Trasferimento di Energia per Risonanza di Fluorescenza in

U001.D1.SM.69E

	Tempo Risolto
Trt	Trifenilmetile, tritile
UPLC	Cromatografia liquida a prestazione ultra alta
UV	Ultravioletto
vs.	In funzione di
ZQ	Quadrupolo singolo

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica comprendente un agonista del CNP (peptide natriuretico di tipo C) a rilascio controllato, in cui in seguito alla somministrazione sottocutanea di detto agonista del CNP a rilascio controllato si ottiene una riduzione o eliminazione di uno o più effetti collaterali in confronto alla somministrazione sottocutanea del corrispondente agonista del CNP libero in un dosaggio equivalente, in cui l'agonista del CNP è CNP, in cui l'agonista del CNP a rilascio controllato è della formula (Ia):

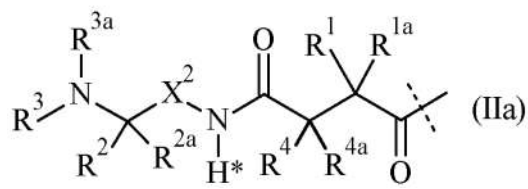


in cui

x è 1;

-D è un raggruppamento a carattere di CNP comprendente un raggruppamento anulare della SEQ ID NO:96;

-L¹- è un raggruppamento linker di profarmaco reversibile, che è coniugato alla catena laterale di un radicale di amminoacido del raggruppamento anulare di -D o alla catena principale del raggruppamento anulare di -D, in cui -L¹- è della formula (IIa):



in cui la linea tratteggiata indica il legame a un azoto di -D per mezzo della formazione di un legame ammidico;

$-X^2-$ is $-C(R^8R^{8a})-$ o $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$;

$-R^1$, $-R^{1a}$, $-R^2$, $-R^{2a}$, $-R^4$, $-R^{4a}$, $-R^8$, $-R^{8a}$, $-R^9$ e $-R^{9a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$ e alchile C_{1-6} ;

$-R^3$ e $-R^{3a}$ sono scelti indipendentemente dal gruppo consistente di $-H$ e alchile C_{16} , con la condizione che nel caso in cui uno di $-R^3$ e $-R^{3a}$ sia, o entrambi siano, diversi da $-H$, essi saranno connessi all'azoto al quale sono legati tramite un atomo di carbonio ibridato sp^3 ;

opzionalmente, una delle, o entrambe le, coppie $-R^{1a}/-R^{4a}$ e $-R^{8a}/-R^{9a}$ formano un legame chimico;

opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^{1a}$, $-R^2/-R^{2a}$, $-R^4/-R^{4a}$, $-R^8/-R^{8a}$ e $-R^9/-R^{9a}$ sono congiunte insieme con l'atomo al quale sono legate, per formare un cicloalchile C_{3-10} o un eterociclile di da 3 a 10 membri;

opzionalmente, una o più delle coppie $-R^1/-R^4$, $-R^8/-R^9$ e $-R^2/-R^3$ sono congiunte insieme con gli atomi ai quali esse sono legate, per formare un anello A;

opzionalmente, $-R^3/-R^{3a}$ sono congiunti insieme con l'atomo di azoto al quale essi sono attaccati per formare un eterociclo di da 3 a 10 membri;

A è fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C_{3-10} , eterociclile di da 3 a 10 membri o eterociclile da 8 a 11 membri;

in cui $-L^1-$ è sostituito con $-L^2-Z$, con la condizione che l'idrogeno contrassegnato con l'asterisco nella formula (IIa) non sia rimpiazzato da $-L^2-Z$;

alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀; in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di -T-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})- e -OC(O)N(R²)-;

ciascun -T- è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 membri, eterobicicliche di da 8 a 11 membri, carbopolicicliche di da 8 a 30 membri ed eteropolicicliche di da 8 a 30 membri; in cui ciascun -T- è, indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} e -R^{3b} è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è

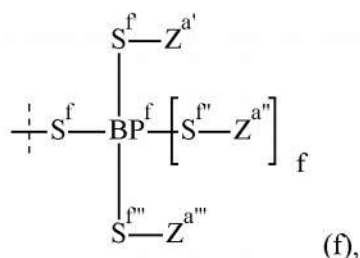
opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

-P^{a*}, -P^{a''} e -P^{a'''} sono, indipendentemente, un raggruppamento polimerico; e

in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 2 nmoli/kg di equivalenti di CNP e in cui l'uno o più effetti collaterali sono effetti collaterali cardiovascolari.

2. La composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui l'effetto collaterale è ipotensione.
3. La composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui la composizione farmaceutica comprende almeno 25 nmoli/ml di equivalenti di CNP.
4. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 5 nmoli/kg di equivalenti di CNP.
5. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 10 nmoli/kg di equivalenti di CNP.
6. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui una dose unitaria della composizione farmaceutica comprende almeno 20 nmoli/kg di equivalenti di CNP.
7. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui -R1 e -R1a sono scelti, indipendentemente, dal gruppo consistente di -H, metile ed etile.

8. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui -Z è della formula (f)



in cui

la linea tratteggiata indica il legame a -L²-;

BP^f è un punto di ramificazione scelto dal gruppo consistente di -N<, -CR< e >C<;

-R è -H o alchile C₁₋₆;

f è 0 se BP^f è -N< o -CR< e f è 1 se BP^f è >C<;

-S^f-, -S^{f'}-, -S^{f''}- e -S^{f'''} sono, indipendentemente, un legame chimico, oppure sono scelti, indipendentemente, dal gruppo consistente di alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀; in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente sostituiti con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti, e in cui alchile C₁₋₅₀, alchenile C₂₋₅₀ e alchinile C₂₋₅₀ sono opzionalmente interrotti da uno o più gruppi scelti dal gruppo consistente di -T-, -C(O) O-, -O-, -C(O)-, -C(O)N(R²)-, -S(O)₂N(R²)-, -S(O)N(R²)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-, -S-, -N(R²)-, -OC(OR²)(R^{2a})-, -N(R²)C(O)N(R^{2a})- e -OC(O)N(R²)-;

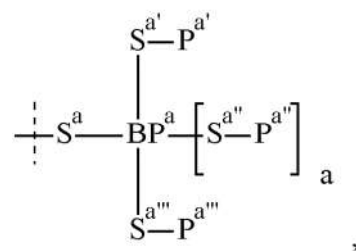
ciascun -T- è scelto, indipendentemente, dal gruppo consistente di fenile, naftile, indenile, indanile, tetralinile, cicloalchile C₃₋₁₀, eterocicliche di da 3 a 10 membri, eterobicicliche di da 8 a 11 membri,

carbopolicicliche di da 8 a 30 membri ed eteropolicicliche di da 8 a 30 membri; in cui ciascun -T- è, indipendentemente, opzionalmente sostituito con uno o più -R¹, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di alogeno, -CN, osso (=O), -COOR³, -OR³, -C(O)R³, -C(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂N(R³R^{3a}), -S(O)N(R³R^{3a}), -S(O)₂R³, -S(O)R³, -N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b}), -SR³, -N(R³R^{3a}), -NO₂, -OC(O)R³, -N(R³)C(O)R^{3a}, -N(R³)S(O)₂R^{3a}, -N(R³)S(O)R^{3a}, -N(R³)C(O)OR^{3a}, -N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b}), -OC(O)N(R³R^{3a}) e alchile C₁₋₆; in cui alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

ciascun -R², -R^{2a}, -R³, -R^{3a} e -R^{3b} è scelto indipendentemente dal gruppo consistente di -H e alchile C₁₋₆, in cui l'alchile C₁₋₆ è opzionalmente sostituito con uno o più alogeni, che sono lo stesso o differenti;

e -Z^{a'}, -Z^{a''} e -Z^{a'''} sono, indipendentemente,



in cui

BP^a, -S^a-, -S^{a'}-, -S^{a''}-, -S^{a'''}-, -P^{a'}, -P^{a''}, -P^{a'''} e a sono usati come da definizione data nella rivendicazione 1.

9. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in

cui a è 0.

10. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui $-P^{a'}$, $-P^{a''}$ e $-P^{a'''}$ hanno, indipendentemente, un peso molecolare compreso nell'intervallo tra 5 kDa e 50 kDa, estremi inclusi.
11. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui BP^a è $-CH<$.
12. La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 to 11, in cui il CNP ha la sequenza di 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 or SEQ ID NO:92.

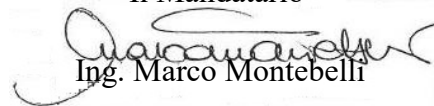
- 13.** La composizione farmaceutica di qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 12, in cui il CNP ha la sequenza di SEQ ID NO:24.
- 14.** Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 13 per l'uso nel trattamento di una patologia, in cui la patologia è acondroplasia, ipocondroplasia, bassa statura, nanismo, osteocondrodiplosia, displasia tanatofora, osteogenesi imperfetta, acondrogenesi, condrodiplosia punctata, acondroplasia omozigote, displasia camptomelica, ipofosfatasi letale congenita, osteogenesi imperfetta di tipo letale perinatale, sindrome da polidattilia a costole corte, condrodiplosia punctata di tipo rizomelico, displasia metafisaria di tipo Jansen, displasia spondiloepifisaria congenita, atelosteogenesi, displasia diastrofica, femore corto congenito, displasia mesomelica di tipo Langer, displasia mesomelica di tipo Nievergelt, sindrome di Robinow, sindrome di Reinhardt, acrodisostosi, disostosi periferica, displasia di Kniest, fibrocondrogenesi, sindrome di Roberts, displasia acromesomelica, micromelia, sindrome di Morquio, sindrome di Kniest, displasia metatrofica, displasia spondiloepimetafisaria, neurofibromatosi, sindrome di Legius, sindrome di LEOPARD, sindrome di Noonan, fibromatosi gengivale ereditaria, neurofibromatosi di tipo 1, sindrome cardiofaciocutanea, sindrome di Costello, deficit di SHOX, bassa statura

idiopatica, deficit dell'ormone della crescita, osteoartrite, disostosi cleidocranica, craniosinostosi, brachidattilia, camptodattilia, polidattilia, sindattilia, displasia dissegmentale, encondromatosi, displasia fibrosa, esostosi multiple ereditarie, rachitismo ipofosfatemico, sindrome di Jaffe-Lichtenstein, sindrome di Marfan, sindrome di McCune-Albright, osteopetrosi o osteopoichilosi

- 15.** La composizione farmaceutica per l'uso della rivendicazione 14, in cui la patologia è acondroplasia.

Dogana, 10/02/2026

In fede
Il Mandatario


Ing. Marco Montebelli

USBM CPI 001

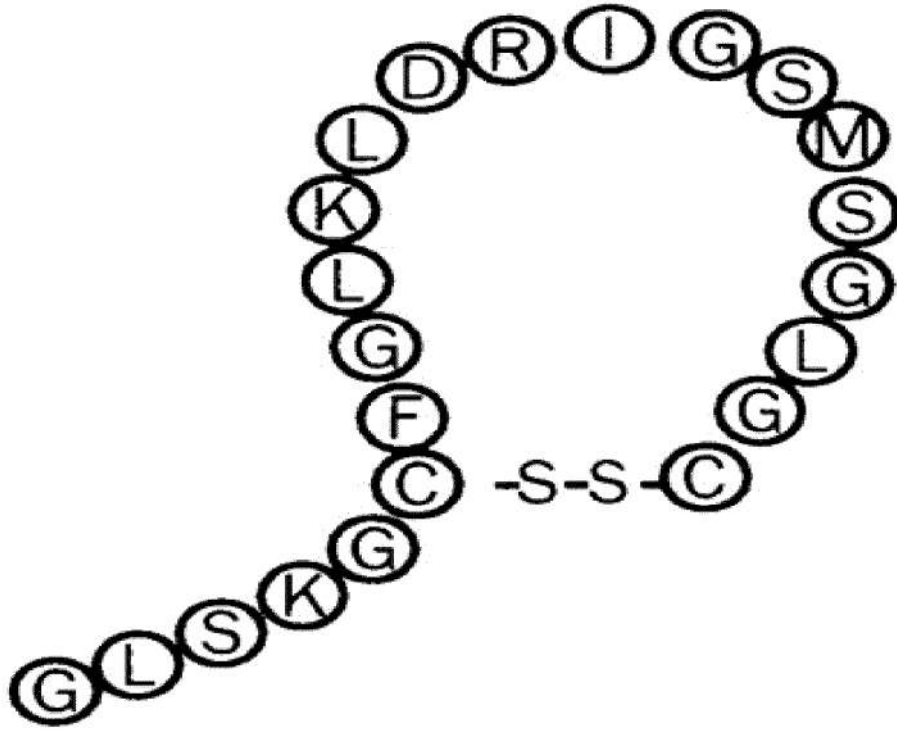


Fig. 1