

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016143236, 02.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.04.2014 EP 14305502.8

(43) Дата публикации заявки: 07.05.2018 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.11.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2015/057417 (02.04.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/155140 (15.10.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

САНОФИ (FR)

(72) Автор(ы):

**БОССАРТ Мартин (DE),
ЭЛЬФЕРТ Ральф (DE),
ЭФЕРС Андреас (DE),
ХААК Торстен (DE),
ШТЕНГЕЛИН Зигфрид (DE),
ВАГНЕР Михаэль (DE),
КАДЕРАЙТ Дитер (DE)**(54) **ДВОЙНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GLP-1/ГЛЮКАГОНА, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ
ПРОИЗВОДНЫМИ ОТ ЭКСЕНДИНА-4**

(57) Формула изобретения

1. Пептидное соединение, имеющее формулу (I):

 $H_2N\text{-His-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X14-X15-Glu-Glu-Ala-X19-}$ $\text{Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Aib-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R}^1$ (I),
причем

X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой аминокислотный остаток с функционализированной группой
-NH₂ боковой цепи, выбранный из группы, состоящей из Lys, Orn, Dab или Dap, гдегруппа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью -Z-C(O)-R⁵, где

Z представляет собой линкер во всех стереоизомерных формах и

R⁵ представляет собой фрагмент, содержащий не более 50 атомов углерода и
гетероатомов, выбранных из N и O,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr, D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂ или OH,

или его соль или сольват.

2. Соединение по п. 1,

где R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

3. Соединение по любому из пп. 1-2,

где пептидное соединение характеризуется относительной активностью, составляющей по меньшей мере 0,1% по сравнению с относительной активностью природного глюкагона в отношении рецептора глюкагона.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где пептидное соединение проявляет относительную активность, составляющую по меньшей мере 0,1% по сравнению с относительной активностью GLP-1(7-36)-амида в отношении рецептора GLP-1.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована группой -Z-C(O)R⁵, где

Z представляет собой группу, выбранную из γE, γE-γE, AEEAc-AEEAc-γE и AEEAc-AEEAc-AEEAc, и

R⁵ представляет собой группу, выбранную из пентадеканила, гептадеканила или 16-карбокси-гексадеканила.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована группой -Z-C(O)R⁵, где

Z представляет собой группу, выбранную из γE, γE-γE, AEEAc-AEEAc-γE и AEEAc-AEEAc-AEEAc, и

R⁵ представляет собой группу, выбранную из пентадеканила или гептадеканила.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где

X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-(2-октадеканоиламино-этокси)-этокси]-ацетиламино}-этокси)-этокси]-ацетиламино}-этокси)-этокси]-ацетила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr, D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с

помощью (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой Ala,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Lys,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

9. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,

X3 представляет собой Gln,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этокси)-этокси]-ацетиламино]-этокси}-этокси]-ацетиламино]-этокси)-этокси]-ацетила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr, D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

10. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой Glu,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Lys,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

11. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этокси)-этокси]-ацетиламино]-этокси}-этокси]-ацетиламино]-этокси)-этокси]-ацетила-,

X15 представляет собой Asp,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr, D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

12. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этоксид)-этоксид]-ацетиламино]-этоксид}-этоксид]-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид)-этоксид]-ацетила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой Ala,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr, D-Ala и Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

13. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой Gln,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой Val,

X28 представляет собой Ala,

X29 представляет собой Gly,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

14. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этоксид)-этоксид]-ацетиламино]-этоксид}-этоксид]-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетиламино]-этоксид)-этоксид]-ацетила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,

- X28 представляет собой Ala,
X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ala и Gly,
 R^1 представляет собой NH_2 ,
или его соль или сольват.
15. Соединение по любому из пп. 1-7, где
X2 представляет собой D-Ser,
X3 представляет собой Gln,
X14 представляет собой Lys, где группа $-NH_2$ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,
X15 представляет собой Asp,
X19 представляет собой Ala,
X28 представляет собой Ser,
X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Thr и Gly,
 R^1 представляет собой NH_2 ,
или его соль или сольват.
16. Соединение по любому из пп. 1-7, где
X2 представляет собой D-Ser,
X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,
X14 представляет собой Lys, где группа $-NH_2$ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,
X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,
X19 представляет собой Ala,
X28 представляет собой Lys,
X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ala и Gly,
 R^1 представляет собой NH_2 ,
или его соль или сольват.
17. Соединение по любому из пп. 1-7, где
X2 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из D-Ser и Ser,
X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,
X14 представляет собой Lys, где группа $-NH_2$ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино]-этокси}-этокси)-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(2-октадеканоиламино-этокси)-этокси]-ацетиламино]-этокси}-этокси]-ацетиламино]-этокси}-этокси)-ацетила-,
X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,
X19 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Val,
X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Lys и Ser,
X29 представляет собой Gly,
 R^1 представляет собой NH_2 ,
или его соль или сольват.
18. Соединение по любому из пп. 1-7, где
X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,
X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,

X19 представляет собой Ala,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Lys,

X29 представляет собой D-Ala,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

19. Соединение по любому из пп. 1-7, где

X2 представляет собой D-Ser,

X3 представляет собой Gln,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH₂ боковой цепи функционализирована с помощью (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой Asp,

X19 представляет собой Ala,

X28 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Ser,

X29 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gly и D-Ala,

R¹ представляет собой NH₂,

или его соль или сольват.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, выбранное из соединений с SEQ ID NO: 6-27, а также их солей или сольватов.

21. Соединение по любому из пп. 1-19, выбранное из соединений с SEQ ID NO: 6-22 и 24-27, а также их солей или сольватов.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 для применения в медицине, в частности для лечения человека.

23. Соединение для применения по п. 22, которое присутствует в качестве активного средства в фармацевтической композиции вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем.

24. Соединение для применения по п. 22 или 23 вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтически активным средством, где дополнительное терапевтически активное средство выбрано из группы инсулина и производных инсулина, GLP-1, аналогов GLP-1 и агонистов рецептора GLP-1, связанных с полимером GLP-1 и аналогов GLP-1, двойных агонистов GLP1/глюкагона, двойных агонистов GLP1/GIP, PYY3-36 или его аналогов, панкреатического полипептида или его аналогов, агонистов рецептора глюкагона, агонистов или антагонистов рецептора GIP, антагонистов или обратных агонистов грелина, ксенина и его аналогов, ингибиторов DDP4, ингибиторов SGLT2, двойных ингибиторов SGLT2/SGLT1, бигуанидов, тиазолидиндионов, двойных агонистов PPAR, сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, амилина и аналогов амилина, агонистов GPR119, агонистов GPR40, агонистов GPR120, агонистов GPR142, системных агонистов TGR5 или агонистов TGR5 с низким уровнем поглощения, циклосета, ингибиторов 11-бета-HSD, активаторов глюкокиназы, ингибиторов DGAT, ингибиторов протеин-тирозинфосфатазы 1, ингибиторов глюкозо-6-фосфатазы, ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторов гликогенфосфорилазы, ингибиторов фосфоенолпируват-карбоксикиназы, ингибиторов киназы гликогенсинтазы, ингибиторов киназы пируватдегидрогеназы, альфа2-антагонистов, антагонистов CCR-2, модуляторов

глюкозного транспортера-4, агонистов рецептора соматостатина 3 типа, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, фибратов, никотиновой кислоты и ее производных, агонистов рецептора никотиновой кислоты 1 типа, агонистов или модуляторов PPAR-(альфа, гамма или альфа/гамма), агонистов PPAR-дельта, ингибиторов ACAT, ингибиторов абсорбции холестерина, веществ, связывающих желчные кислоты, ингибиторов IBAT, ингибиторов MTP, модуляторов PCSK9, активаторов рецепторов LDL, относящихся к селективным β -агонистам печеночных рецепторов тиреоидных гормонов, соединений, повышающих уровень HDL, модуляторов липидного метаболизма, ингибиторов PLA2, средств, повышающих уровень ApoA-I, агонистов рецепторов тиреоидных гормонов, ингибиторов синтеза холестерина, омега-3 жирных кислот и их производных, активных веществ для лечения ожирения, таких как сибутрамин, тезофензин, орлистат, антагонисты рецептора CB-1, антагонисты MCH-1, агонисты и частичные агонисты рецептора MC4, антагонисты NPY5 или NPY2, агонисты NPY4, бета-3-агонисты, лептин или лептиномиметики, агонисты рецептора 5HT2c или комбинации бупропион/налтрексон (CONTRAVE), бупропион/зонисамид (EMPATIC), бупропион/фентермин или прамлинтид/метрелептин, QNEXA (фентермин+топирамат), ингибиторы липазы, ингибиторы ангиогенеза, антагонисты H3, ингибиторы AgRP, тройные ингибиторы захвата моноаминов (норэпинефрина и ацетилхолина), ингибиторы MetAP2, состав для назального применения блокатора кальциевых каналов дилтиазема, антисмысловая молекула, направленная против продуцирования рецептора 4 типа фактора роста фибробластов, пептид-1, целенаправленно воздействующий на прохибитин, лекарственных средств для воздействия на высокое кровяное давление, хроническую сердечную недостаточность или атеросклероз, таких как антагонисты рецептора ангиотензина II, ингибиторы ACE, ингибиторы ECE, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, гипотензивные средства центрального действия, антагонисты альфа-2-адренергического рецептора, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы агрегации тромбоцитов.

25. Соединение для применения по любому из пп. 22-24 для лечения нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, преддиабета, повышенного уровня глюкозы натощак, гипергликемии, сахарного диабета 2-го типа, гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий, инсульта или любой комбинации компонентов этих отдельных заболеваний.

26. Соединение для применения по любому из пп. 22-24 для контроля аппетита, питания и потребления калорий, увеличения расхода энергии, предупреждения прибавления в весе, стимуляции снижения веса тела, снижения избыточного веса тела и в целом для лечения ожирения, в том числе патологического ожирения.

27. Соединение для применения по любому из пп. 22-26 для лечения или предупреждения гипергликемии, сахарного диабета 2-го типа, ожирения.

28. Соединение для применения по любому из пп. 22-27 для одновременного лечения сахарного диабета и ожирения.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-21 или физиологически приемлемую соль или сольват любого из них.