

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

(21)(22) Заявка: 2015129696, 19.12.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.12.2012 EP 12306647.4

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2017 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.07.2015(86) Заявка РСТ:  
EP 2013/077312 (19.12.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/096149 (26.06.2014)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

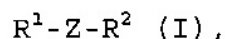
**САНОФИ (FR)**

(72) Автор(ы):

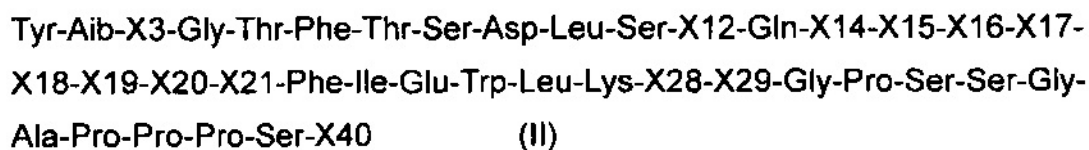
**ХААК Торстен (DE),  
ВАГНЕР Михаэль (DE),  
ХЕНКЕЛЬ Бернд (DE),  
ШТЕНГЕЛИН Зигфрид (DE),  
ЭФЕРС Андреас (DE),  
ЛОРЕНЦ Мартин (DE),  
ЛОРЕНЦ Катрин (DE)**(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ЭКСЕНДИНА-4**

## (57) Формула изобретения

1. Пептидное соединение, имеющее формулу (I)



в которой Z представляет собой фрагмент пептида, имеющий формулу (II)



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

X12 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Ile и Lys,

X14 представляет аминокислотный остаток, имеющий боковую цепь с группой -NH<sub>2</sub>,при этом группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована посредством C(O)-R<sup>5</sup>, приэтом R<sup>5</sup> может представлять собой фрагмент, содержащий до 50 или до 100 атомов  
углерода и необязательно гетероатомы, выбранные из галогена, N, O, S и/или P,

X15 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asp и Glu,

X16 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Ser, Lys, Glu и Gln,

X17 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Arg, Lys, Glu, Ile, Gln, Leu,

Aib, Tyr и Ala,

X18 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Arg, Aib, Leu, Lys и Tyr,

X19 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Ala, Gln, Val и Aib,

X20 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Gln, Aib, Phe, Arg, Leu, Lys и His,

X21 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asp, Glu, Tyr и Leu,

X28 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asn, Ala, Aib, Arg и Lys,

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

X40 либо отсутствует, либо представляет Lys,

R<sup>1</sup> представляет NH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> представляет С-концевую группу пептидного соединения и его выбирают из OH и NH<sub>2</sub>,

или его соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, в котором

X14 представляет аминокислотный остаток с функционализированной группой -NH<sub>2</sub> боковой цепи, такой как функционализированный Lys, Orn, Dab или Dar, при этом по меньшей мере один Н атом группы -NH<sub>2</sub> боковой цепи заменен на -C(O)-R<sup>5</sup>, который выбирают из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, 4-гексадеканоиламино-бутирила-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-илоксикарбонил]-пропиониламино}-бутирила-, 4-октадеканоиламино-бутирила-, 4-((Z)-октадец-9-еноиламино)-бутирила-, 6-[(4,4-дифенил-циклогексилокси)-гидрокси-фосфорилокси]-гексаноила-, гексадеканоила-, (S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-карбокси-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентаноиламино)-пропиониламино]-пропиониламино}-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-{3-[(R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметил-тридецил)-хроман-6-илоксикарбонил]-пропиониламино}-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-карбокси-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентаноиламино)-гексаноиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((2S,3R,4S,5R)-5-карбокси-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентаноиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-тетрадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-(11-бензилоксикарбонил-ундеканоиламино)-4-карбокси-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексилкарбамоил)-ундеканоиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((Z)-октадец-9-еноиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-(4-додецилокси-бензоиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-генэйкозаноиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-докозаноиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((Z)-нонадец-10-еноиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-(4-децилокси-бензоиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(4'-октилокси-бифенил-4-карбонил)-амино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-(12-фенил-додеканоиламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-икозаноиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, 3-(3-октадеканоиламино-пропиониламино)-пропионила-, 3-(3-гексадеканоиламино-пропиониламино)-пропионила-, 3-гексадеканоиламино-пропионила-, (S)-4-карбокси-4-[(R)-4-(3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-тригидрокси-8,10,13-триметил-гексадекагидро-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-пентаноиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-гидрокси-10,13-диметил-гексадекагидро-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-пентаноиламино]-бутирила-, (S)-4-

карбокси-4-((9S,10R)-9,10,16-тригидрокси-гексадеканоиламино)-бутирила-, тетрадеканоила-, 11-карбокси-ундеканоила-, 11-бензилоксикарбонил-ундеканоила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-тетрадеканоиламино)-бутириламино)-бутирила-, 6-[гидрокси-(нафталин-2-илокси)-фосфорилокси]-гексаноила-, 6-[гидрокси-(5-фенилпентилокси)-фосфорилокси]-гексаноила-, 4-(нафталин-2-сульфониламино)-4-оксо-бутирила-, 4-(бифенил-4-сульфониламино)-4-оксо-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-2-[(S)-4-карбокси-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-2-[(S)-4-карбокси-2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетила-, 2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-(19-карбокси-нонадеканоиламино)-бутириламино]-бутириламино)-бутириламино)-бутирила-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(16-1H-тетразол-5-ил-гексадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетила-, 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(16-карбокси-гексадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбокси-гептадеканоиламино)-бутириламино]-бутириламино)-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-[10-(4-карбокси-феноксид-деканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(7-карбокси-гептаноиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(11-карбокси-ундеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(13-карбокси-тридеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(15-карбокси-пентадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-[(S)-4-карбокси-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(19-карбокси-нонадеканоиламино)-бутириламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-этоксид-этоксид-ацетиламино]-бутирила-,

X40 отсутствует или представляет Lys.

3. Соединение по п. 1, в котором

X14 представляет Lys, в котором группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована

посредством одной из групп, выбранных из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, 4-октадеканоиламино-бутирила-, гексадеканоила-, (S)-4-карбокси-4-генэйкозаноиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-, 3-(3-октадеканоиламино-пропиониламино)-пропионила-.

4. Соединение по п. 1,

в котором X14 представляет собой Lys, функционализированный C(O)-R<sup>5</sup>, который выбирают из группы, состоящей из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила (γE-x53) и (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила (γE-x70).

5. Соединение по п. 1,

при этом R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>.

6. Соединение по п. 1,

в котором пептидное соединение имеет относительную активность, составляющую по меньшей мере 0,04%, предпочтительно по меньшей мере 0,08%, более предпочтительно по меньшей мере 0,2% по сравнению с относительной активностью природного GIP в рецепторе GIP.

7. Соединение по п. 1, в котором пептидное соединение демонстрирует относительную активность, составляющую по меньшей мере 0,07%, предпочтительно по меньшей мере 0,1%, более предпочтительно по меньшей мере 0,14%, более предпочтительно по меньшей мере 0,35% и еще более предпочтительно по меньшей мере 0,4% по сравнению с относительной активностью GLP-1 (7-36) в рецепторе GLP-1.

8. Соединение по любому из пп. 6 или 7, в котором пептидное соединение дополнительно демонстрирует относительную активность, составляющую по меньшей мере 0,1%, предпочтительно по меньшей мере 0,2%, более предпочтительно по меньшей мере 0,3%, более предпочтительно по меньшей мере 0,4% и еще более предпочтительно по меньшей мере 0,5% по сравнению с относительной активностью природного глюкагона в рецепторе глюкагона.

9. Соединение по п. 1, в котором

X14 представляет Lys, в котором группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована посредством одной из групп, выбранных из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-.

10. Соединение по п. 1,

в котором

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

X12 представляет Ile,

X14 представляет Lys, в котором группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована посредством одной из групп, выбранных из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила- и (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-,

X15 представляет Glu,

X16 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Lys,

X17 представляет Glu,

X18 представляет Ala,

X19 представляет Val,

X20 представляет Arg,

X21 представляет Leu,

X28 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asn, Aib и Ala,

X29 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Gly и Thr,

X40 отсутствует.

11. Соединение по п. 1, в котором

RU 2015129696 A

RU 2015129696 A

- X3 представляет Glu,  
X12 представляет Ile,  
X14 представляет Lys, в котором группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована посредством одной из групп, выбранных из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила- и (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-,  
X15 представляет Glu,  
X16 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Lys,  
X17 представляет Glu,  
X18 представляет Ala,  
X19 представляет Val,  
X20 представляет Arg,  
X21 представляет Leu,  
X28 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asn, Aib и Ala,  
X29 представляет Gly,  
X40 отсутствует.
12. Соединение по п. 1, в котором  
X28 представляет Ala,  
X29 представляет Gly.
13. Соединение по п. 1, в котором  
X3 представляет Glu,  
X12 представляет Ile,  
X14 представляет Lys, в котором группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована посредством C(O)-R<sup>5</sup>, который выбирают из (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила- (γE-x53) и (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила- (γE-x70),  
X15 представляет Glu,  
X16 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Lys,  
X17 представляет Glu,  
X18 представляет Ala,  
X19 представляет Val,  
X20 представляет Arg,  
X21 представляет Leu,  
X28 представляет аминокислотный остаток, выбранный из Asn, Ala и Aib,  
X29 представляет Gly,  
X40 отсутствует.
14. Соединение по п. 1, выбранное из соединений SEQ ID NO: 8-13, или из их солей, или сольватов.
15. Соединение по п. 1, выбранное из соединений SEQ ID NO: 8-10 и 13, или из их солей, или сольватов.
16. Соединение по п. 1 для использования в медицине, конкретно в медицине человека.
17. Соединение для использования по п. 16, которое представлено в качестве активного агента в фармацевтической композиции вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.
18. Соединение для использования по п. 16 или 17 вместе по меньшей мере с одним дополнительным терапевтически активным агентом, в котором дополнительный терапевтически активный агент выбирают из серии инсулина и производных инсулина, аналогов GLP-1, GLP-1 и агониста рецептора GLP-1, полимерсвязанного GLP-1 и аналогов GLP-1, двойного агониста GLP1/глюкагона, PYY3-36 или его аналогов, панкреатического полипептида или его аналогов, агонистов рецепторов глюкагона, агонистов или антагонистов рецепторов GIP, антагонистов или обратных агонистов

грелина, ксенина и его аналогов, ингибиторов DDP-IV, ингибиторов SGLT2, двойных ингибиторов SGLT2/SGLT1, бигуанидов тиазолидиндионов, двойных агонистов PPAR, сульфонилмочевины, меглитинида, ингибиторов альфаглюкозидазы, амилина и аналогов амилина, агонистов GPR119, агонистов GPR40, агонистов GPR120, агонистов GPR142, агонистов системного или слабоабсорбируемого TGR5, циклозета, ингибиторов 11-бета-HSD, активаторов глюкокиназы, ингибиторов DGAT, ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1, ингибиторов глюкоза-6-фосфатазы, ингибиторов фруктоза-1, 6-бисфосфатазы, ингибиторов гликогенфосфолиразы, ингибиторов фосфоенолпируваткарбоксикиназы, ингибиторов гликогенсинтазакиназы, ингибиторов пируватдегидрогеназакиназы, альфа2-антагонистов, антагонистов CCR-2, модуляторов переносчика-4 глюкозы, агонистов рецептора 3 соматостатина, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, фибратов, никотиновой кислоты и ее производных, агонистов рецептора 1 никотиновой кислоты, 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, позитивных регуляторов рецепторов LDL избирательными агонистами рецепторов  $\beta$  тироидных гормонов печени, повышающих ЛПВП соединений, модуляторов липидного обмена веществ, ингибиторов PLA2, энхансеров ApoA-I, агонистов рецепторов тироидных гормонов, ингибиторов синтеза холестерина, омега-3 жирных кислот и ее производных, активных веществ для лечения ожирения, таких как сибутрамин, тезофензин, орлистат, антагонистов рецепторов CB-1, антагонистов MCH-1, агонистов и частичных агонистов рецепторов MC4, антагонистов NPY5 или NPY2, агонистов NPY4, бета3-агонистов, лептина или миметиков лептина, агонистов рецептора 5HT2 с или комбинаций бупропиона/налтрексона (CONTRAVE), бупропиона/зонисамида (EMPATIC), бупропиона/фентермина или прамлинтида/метрелептина, QNEXA (Фентерминин + топирамат), ингибиторов липазы, ингибиторов ангиогенеза, антагонистов H3, ингибиторов AgRP, тройных ингибиторов поглощения моноамина (норэпинефрина и ацетилхолина), ингибиторов MetAP2, назальной готовой формы блокатора кальциевых каналов дилтиазема, антисенса против выработки рецептора 4 фактора роста фибробластов, выделяющего прохибитин пептида-1, лекарственных средств для воздействия на высокое кровяное давление, хроническую сердечную недостаточность или атеросклероз, например, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ACE, ингибиторов ECE, диуретиков, бетаблокаторов, антагонистов кальция, повышающих артериальное давление центрального действия, антагонистов альфа 2-адренергического рецептора, ингибиторов нейтральной эндопептидазы, ингибиторов агрегации тромбоцитов.

19. Соединение для использования по п. 16 или 17 вместе по меньшей мере с одним дополнительным терапевтически активным агентом, при этом дополнительным терапевтически активным агентом, в частности, является агонист GLP-1 и/или инсулин или аналог инсулина и/или желудочно-кишечный пептид.

20. Соединение для использования по п. 16 для лечения или предотвращения гипергликемии, диабета 2 типа, ухудшенной переносимости глюкозы, диабета 1 типа, ожирения, метаболического синдрома и нейродегенеративных расстройств, в частности, для замедления или предотвращения развития заболевания при диабете 2 типа, лечения метаболического синдрома, лечения ожирения или предотвращения избыточной массы, для уменьшения потребления пищи, увеличения расхода энергии, снижения массы тела, замедления развития от ухудшенной переносимости глюкозы (IGT) к диабету 2 типа; замедления развития от диабета 2 типа к требующему инсулин диабету; регулирования аппетита; индуцирования чувства сытости; предотвращения восстановления массы после успешной потери массы; лечения заболевания или состояния, связанного с

избыточной массой или ожирением; лечения булимии; лечения компульсивного переедания; лечения атеросклероза, гипертензии, IGT, дислипидемии, коронарного заболевания сердца, жировой дегенерации печени, лечения отравления бетаблокаторами, использования для ингибирования моторики желудочно-кишечного тракта, использования в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с использованием таких технологий, как рентгенографическая, СТ- и ЯМР-сцинтиграфия.

21. Соединение для использования по п. 16 для лечения или предотвращения гипергликемии, диабета 2 типа, ожирения и метаболического синдрома или снижения массы тела.

R U 2 0 1 5 1 2 9 6 9 6 A

R U 2 0 1 5 1 2 9 6 9 6 A