

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017101333, 21.09.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.09.2011 ЕР 11182476.9;
26.09.2011 US 61/539,148(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2014114434 14.04.2014(43) Дата публикации заявки: 19.12.2018 Бюл. №
35Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара(71) Заявитель(и):
НОВО НОРДИСК А/С (DK)(72) Автор(ы):
ЛАУ Еспер Ф. (DK),
КРУСЕ Томас (DK),
ТЁГЕРСЕН Хеннинг (DK),
СЕНСФУСС Ульрих (DK),
НИЛЬСЕН Петер Крестен (DK)

(54) НОВЫЕ АНАЛОГИ ГЛЮКАГОНА

(57) Формула изобретения

1. Пептид глюкагона, включающий:

SEQ ID 1, где X₂₄ представляет собой Lys, и где присутствуют по меньшей мере следующие замены: X₃ представляет собой His, X₁₅ представляет собой Glu или X₁₆ представляет собой Ala, Ile, Phe, Arg, Thr, Val, Leu, Glu, Trp или Tug, и в указанном пептиде глюкагона присутствуют до шести дополнительных замен аминокислот, и заместитель, включающий три или более отрицательно заряженных фрагмента, где один указанный отрицательно заряженный фрагмент находится дистальнее липофильного фрагмента, и где заместитель присоединен к азоту боковой цепи Lys в положении 24,

или его фармацевтически приемлемая соль, эфир, амид, кислота или пролекарство.

2. Пептид глюкагона по п. 1, где X₁₆ представляет собой Ile, Phe, Arg, Val, Leu, Glu, Trp или Tug.

3. Пептид глюкагона по п. 1, где указанные дополнительные замены аминокислот могут быть выбраны из следующих положений в указанном пептиде глюкагона:

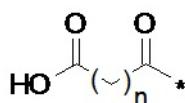
X₁₀ представляет собой Val,X₁₂ представляет собой Arg,X₁₇ представляет собой Lys,X₂₀ представляет собой Lys,X₂₁ представляет собой Glu,X₂₇ представляет собой Leu,A
2017101333
RUR U
2 0 1 7 1 0 1 3 3 3
A

X_{28} представляет собой Ser, Ile, Gly или Thr, и
 X_{29} представляет собой Val, Leu или Ile.

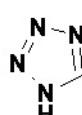
4. Пептид глюкагона по п. 1, где указанный заместитель имеет формулу II:
 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ [II],

где

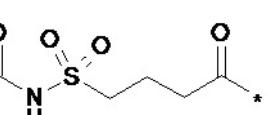
Z_1 представлен структурой одной из формул IIa или IIb;



IIa

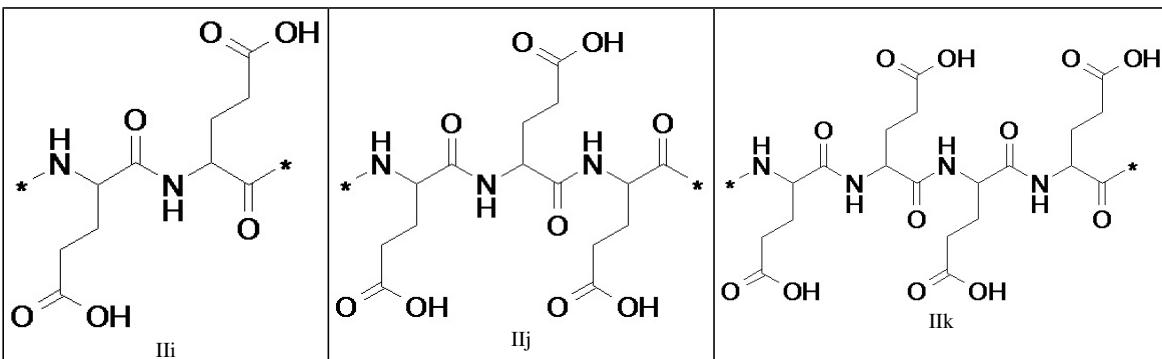
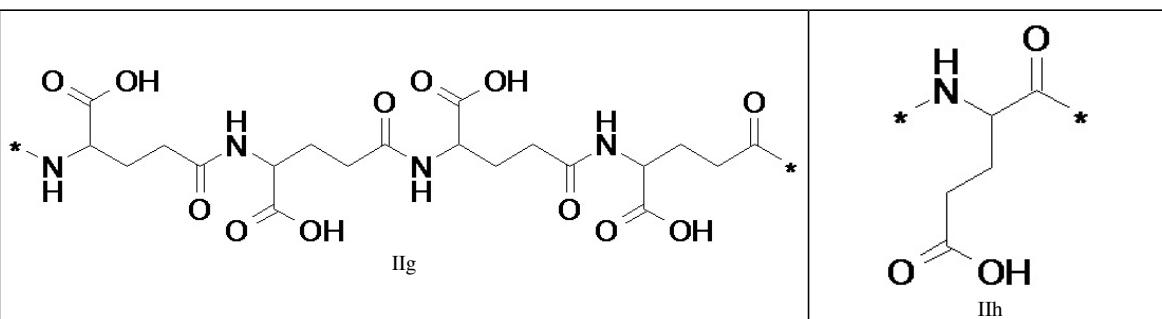
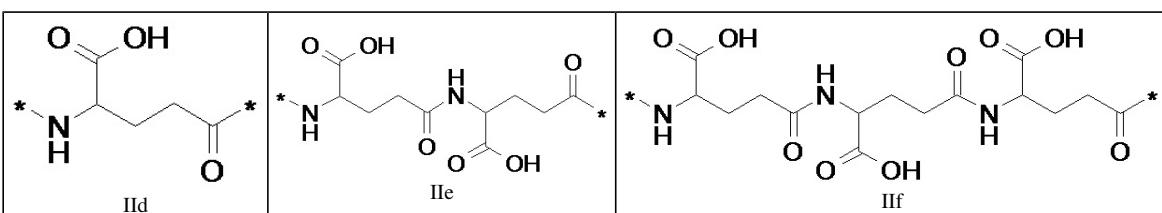


IIb



где n в формуле IIa представляет собой 6-20,
символ * в формуле IIa и IIb представляет точку присоединения к азоту в Z_2 ;
если Z_2 отсутствует, Z_1 присоединен к азоту в Z_3 в точке, обозначенной символом *,
и если Z_2 и Z_3 отсутствуют, Z_1 присоединен к азоту в Z_4 в точке, обозначенной символом *,

Z_2 отсутствует или представлен структурой одной из формул IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIIi,
IIIj или IIIk



где каждый аминокислотный фрагмент независимо имеет L или D стереохимическую конфигурацию;

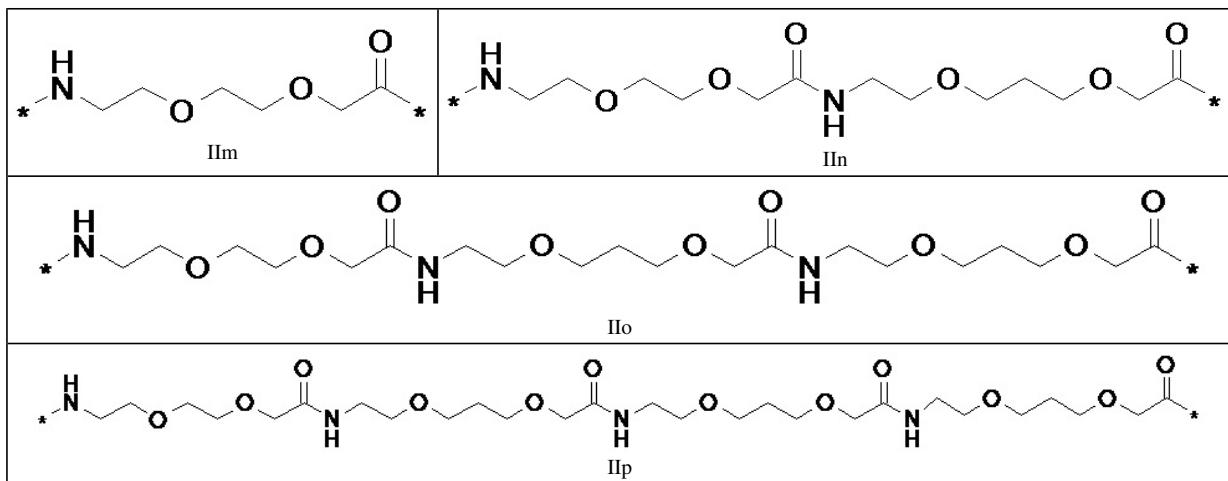
где Z_2 присоединен через атом углерода, обозначенный *, к азоту Z_3 , обозначенному *;

если Z_3 отсутствует, Z_2 присоединен через атом углерода, обозначенный *, к азоту

Z_4 , обозначенному *,

и если Z_3 и Z_4 отсутствуют, Z_2 , присоединен через атом углерода, обозначенный *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона;

Z_3 отсутствует или представлен структурой одной из формул II_m, II_n, II_o или II_p:



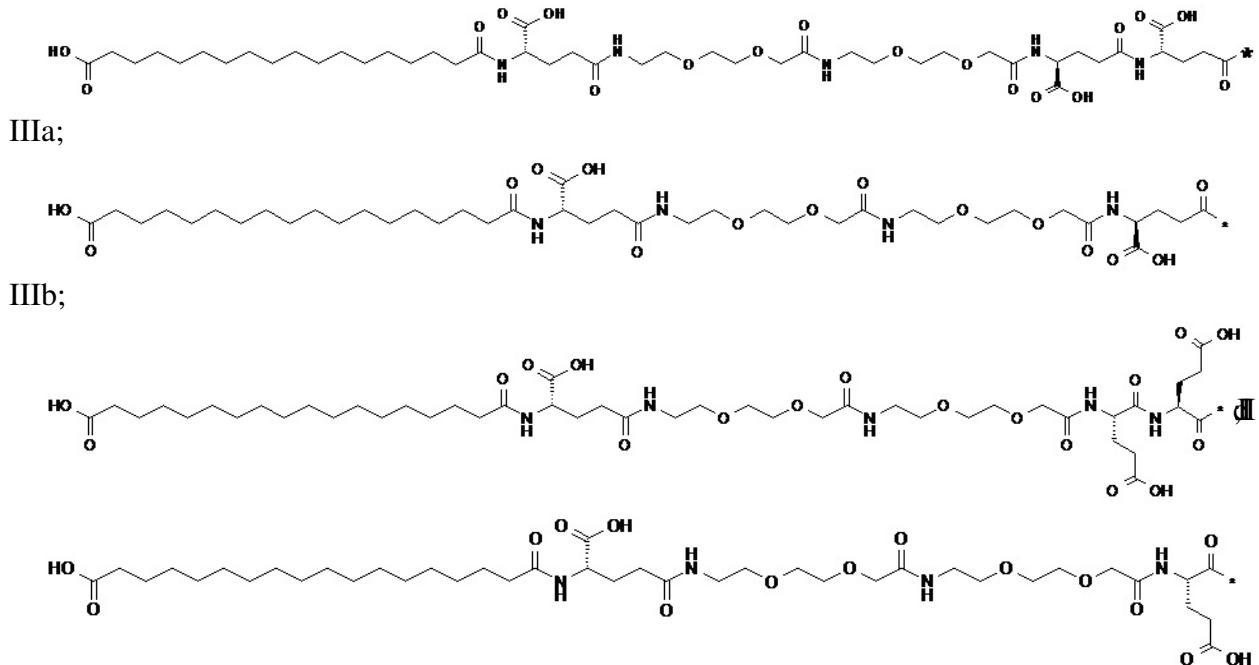
Z_3 присоединен через атом углерода Z_3 , обозначенный символом *, к азоту Z_4 , обозначенному символом *, если Z_4 отсутствует, Z_3 присоединен через атом углерода, обозначенный символом *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона;

Z_4 отсутствует или представлен структурой одной из формул II_d, II_e, II_f, II_g, II_h, II_i, II_j или II_k; где каждый аминокислотный фрагмент независимо имеет L или D стереохимическую конфигурацию, где Z_4 присоединен через атом углерода, обозначенный символом *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона,

A

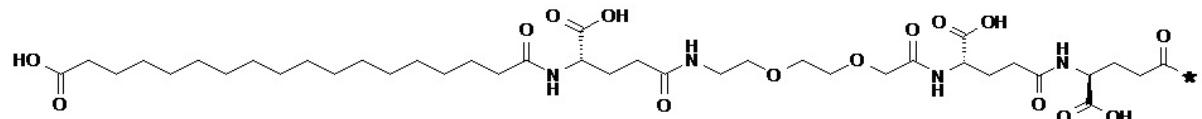
при условии, что или Z_2 , или Z_4 , или оба Z_2 и Z_4 присутствуют в указанном заместителе.

5. Пептид глюкагона по п. 1, где указанный заместитель представлен структурой одной из формул III_a, III_b, III_c, III_d, III_e, III_f, III_g, III_h, III_i, III_j, III_k, III_l, III_m, III_n, III_o, III_p, III_q, III_r, III_s, III_t, III_u, III_v, III_w, III_x или III_y:

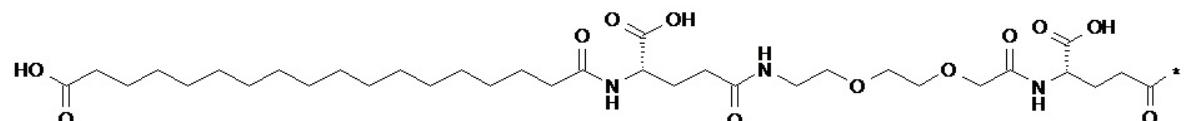


R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A

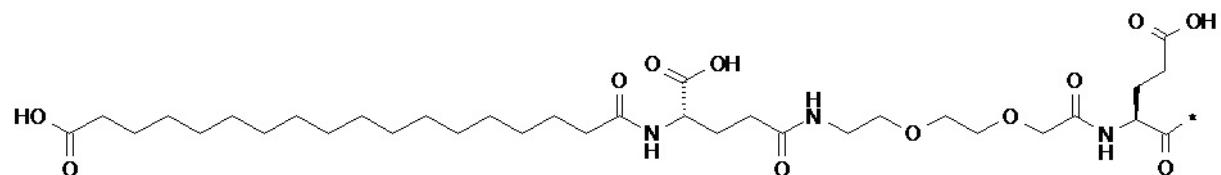
III d;



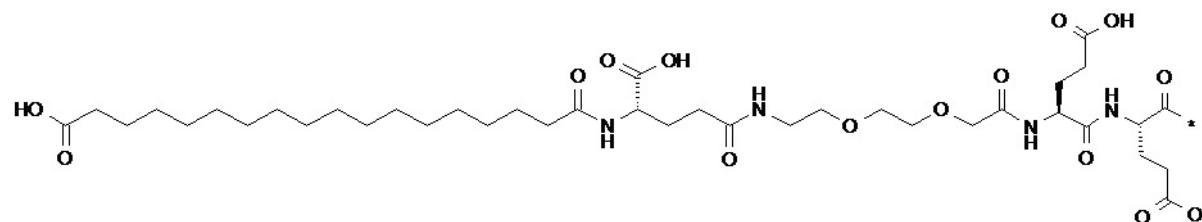
IIIe;



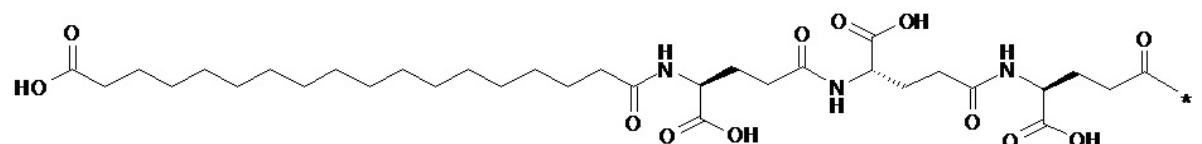
IIIf;



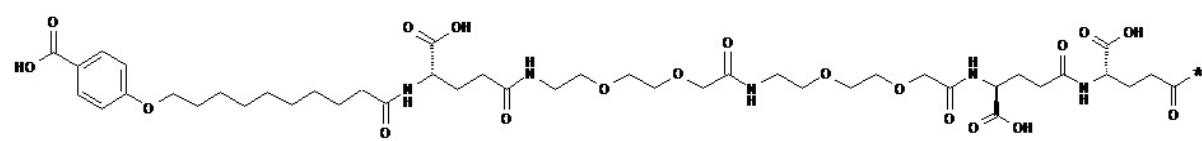
IIIg;



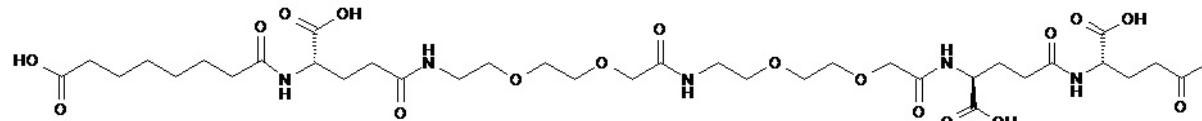
IIIh;



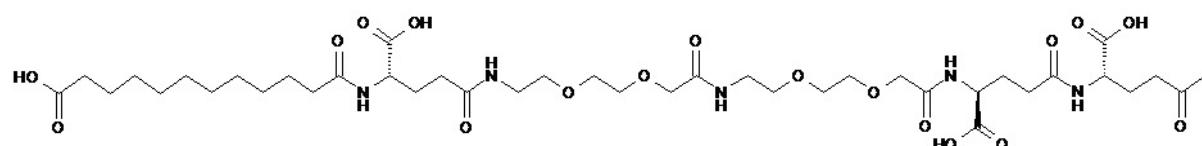
IIIi;



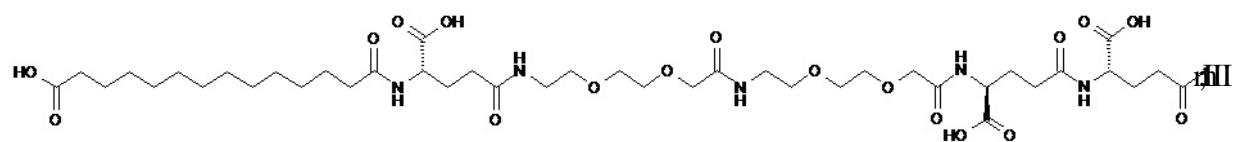
IIIj;



IIIk;



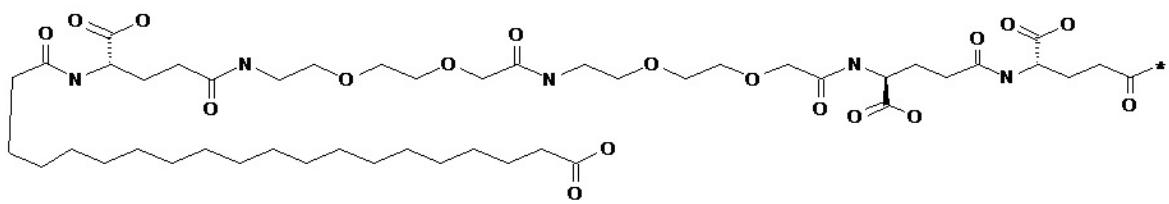
III1;



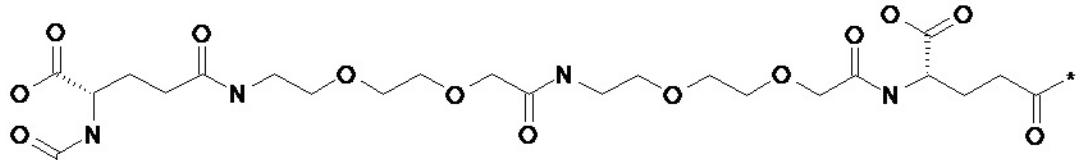
The diagram shows a chemical structure of a diacylglycerol molecule. It features a glycerol backbone with two long, saturated fatty acid chains extending from one end. On the glycerol backbone, there are two hydroxyl groups (-OH) located at the positions adjacent to the ester bonds. The terminal carbonyl group of each fatty acid chain is labeled with an asterisk (*), indicating it is a free carboxylic acid group.

R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A

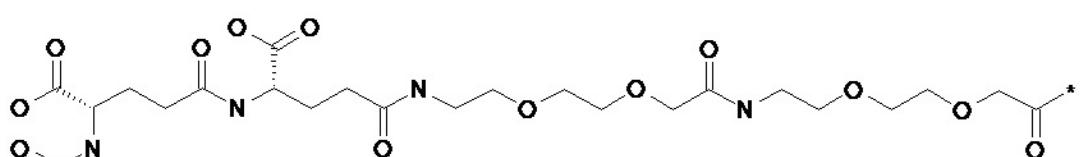
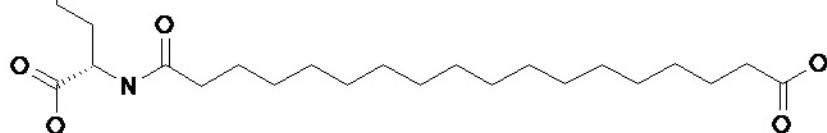
R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A



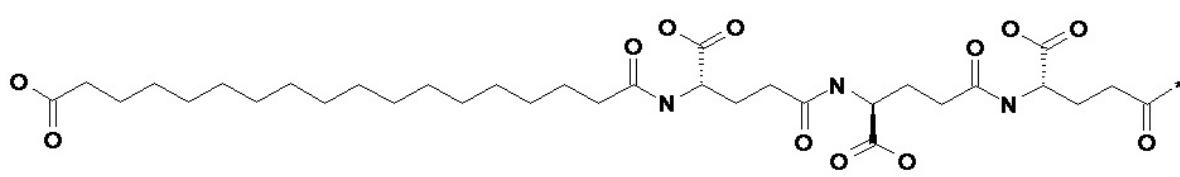
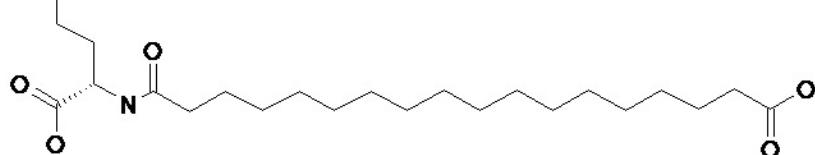
IIIo



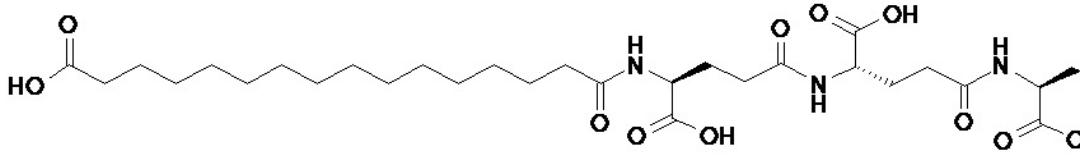
IIIp



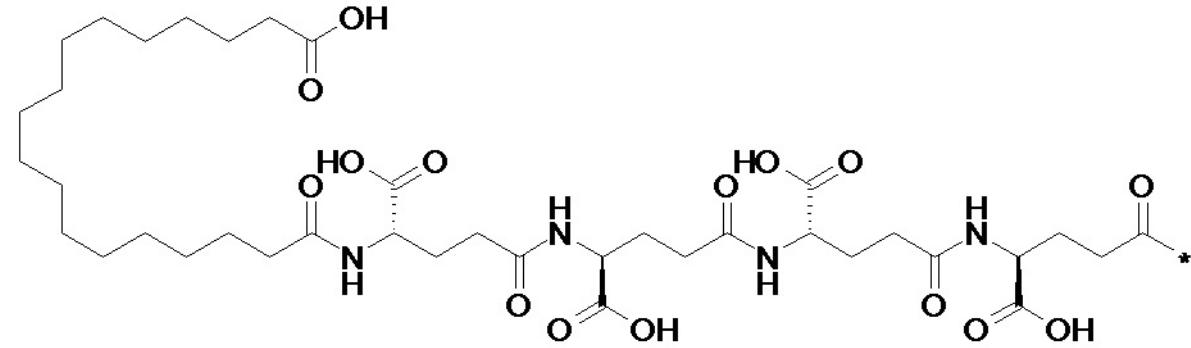
IIIq



IIIr

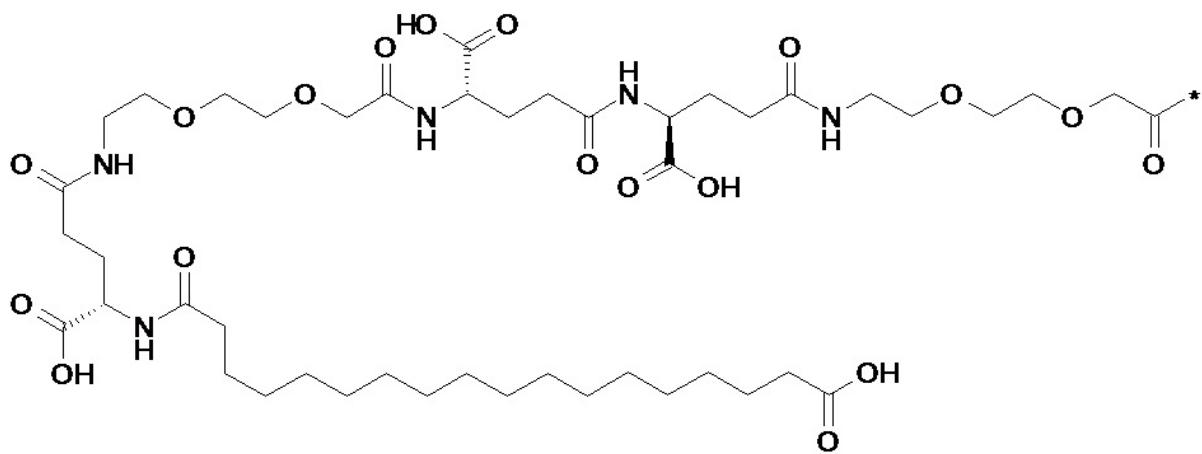


III_s

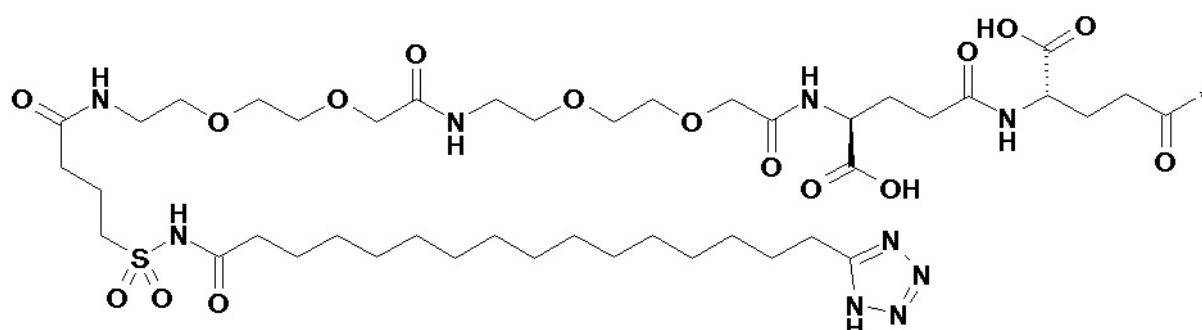


IIIIt

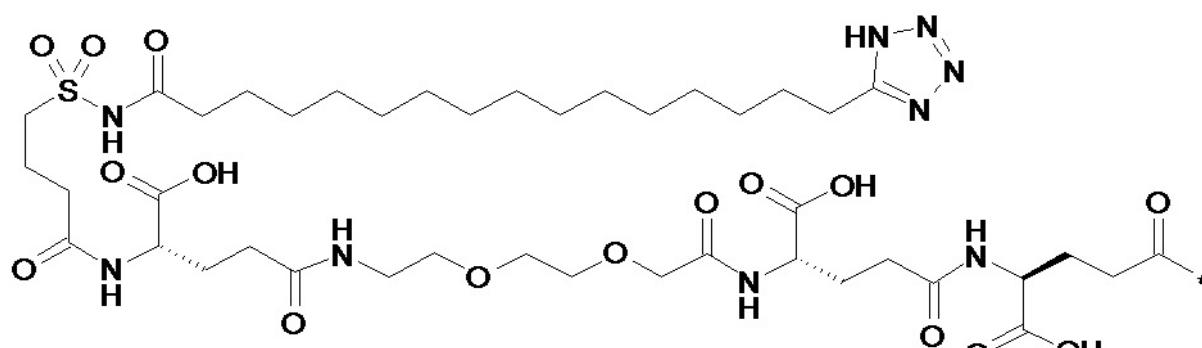
R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A



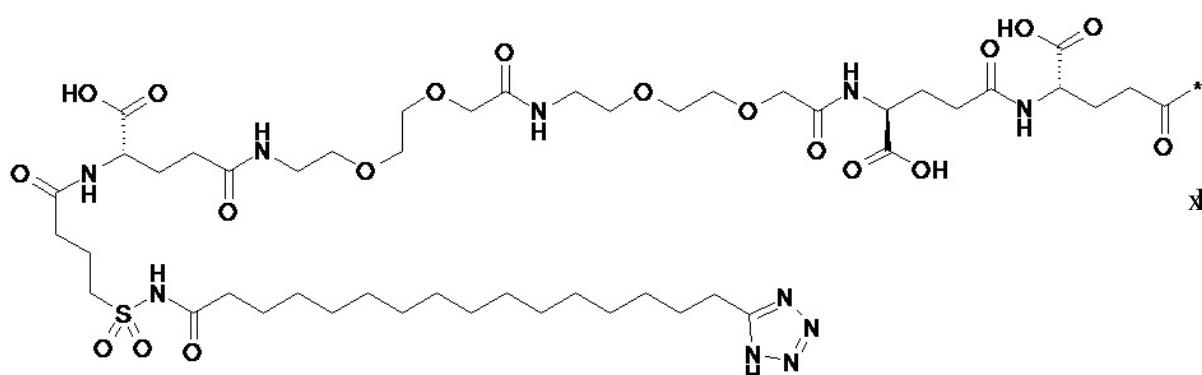
IIIu



IIIv

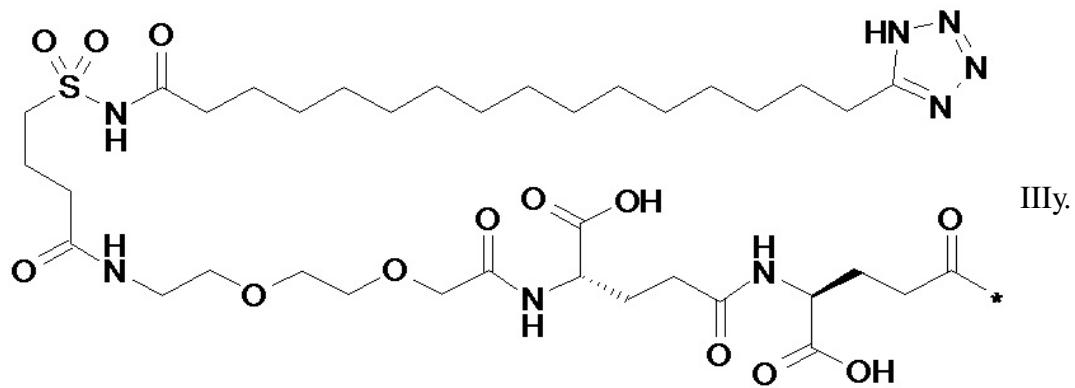


IIIw

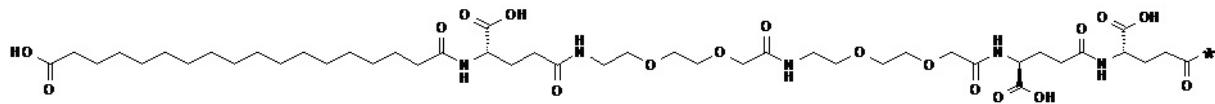


R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A

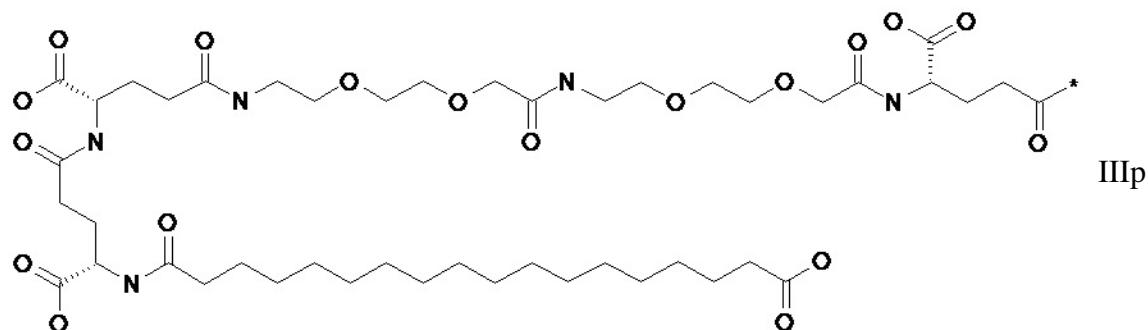
или



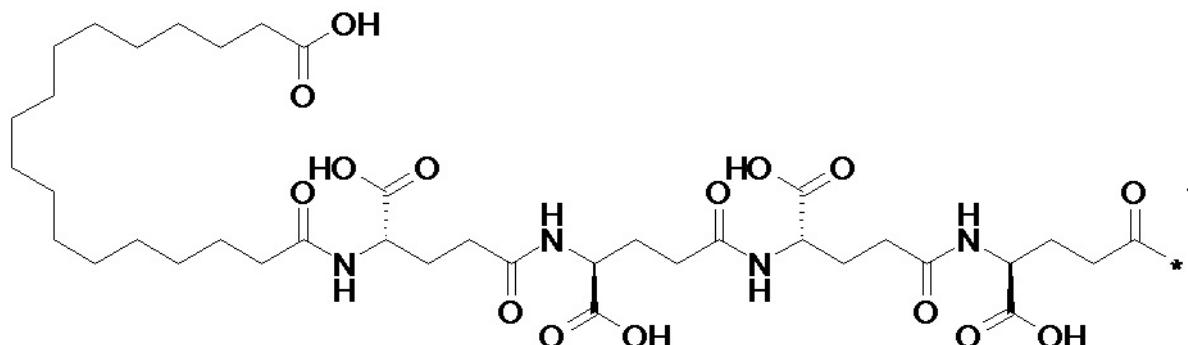
6. Пептид глюкагона по п. 5, где указанный заместитель представлен структурой одной из формул IIIа, IIIр или IIIт:



IIIа;



или



7. Пептид глюкагона по п. 1, выбранный из группы, состоящей из: Chem.1; Chem.2; Chem.3; Chem.4; Chem.5; Chem.6; Chem.7; Chem.8; Chem.9; Chem.10; Chem.11; Chem.12; Chem.13; Chem.14; Chem.15; Chem.16; Chem.17; Chem.18; Chem.19; Chem.20; Chem.21; Chem.22; Chem.23; Chem.24; Chem.25; Chem.26; Chem.27; Chem.28; Chem.29; Chem.30; Chem.31; Chem.32; Chem.33; Chem.34; Chem.35; Chem.36; Chem.37; Chem.38; Chem.39; Chem.40; Chem.41; Chem.42; Chem.43; Chem.44; Chem.45; Chem.46; Chem.47; Chem.48; Chem.49; Chem.50; Chem.51; Chem.52; Chem.53; Chem.54; Chem.55; Chem.56; Chem.57; Chem.58; Chem.59; Chem.60; Chem.61; Chem.62; Chem.63; Chem.64; Chem.65; Chem.66; Chem.67; Chem.68; Chem.69; Chem.70; Chem.71; Chem.72; Chem.73; Chem.74; Chem.75; Chem.76; Chem.77; Chem.78; Chem.79; Chem.80; Chem.81; Chem.82; Chem.83; Chem.84; Chem.85; Chem.86; Chem.87; Chem.88; Chem.89; Chem.90; Chem.91; Chem.92; Chem.93; Chem.94; Chem.95; Chem.96 и Chem.97.

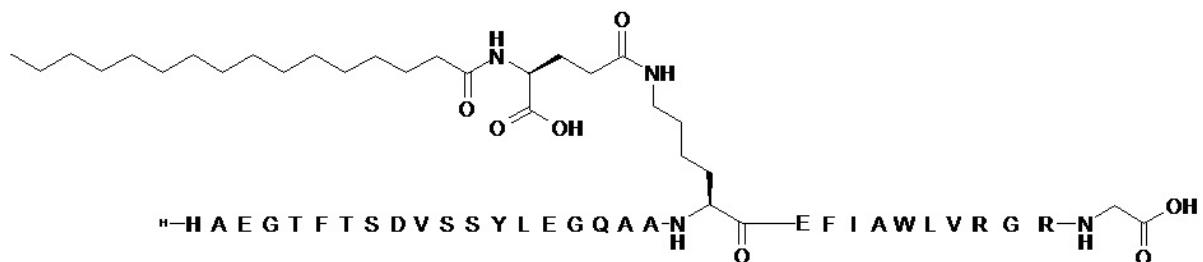
8. Пептид глюкагона по п. 1, где указанный пептид глюкагона присутствует в комбинации с соединением GLP-1, инсулиновым соединением или эксендином-4.

9. Пептид глюкагона по п. 8, где указанное соединение GLP-1 выбрано из группы,

R U 2 0 1 7 1 0 1 3 3 3 A

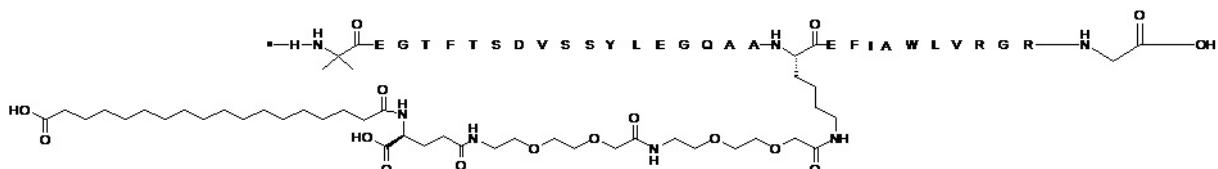
состоящей из соединений G1 и G3:

N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



(соединение G1); и

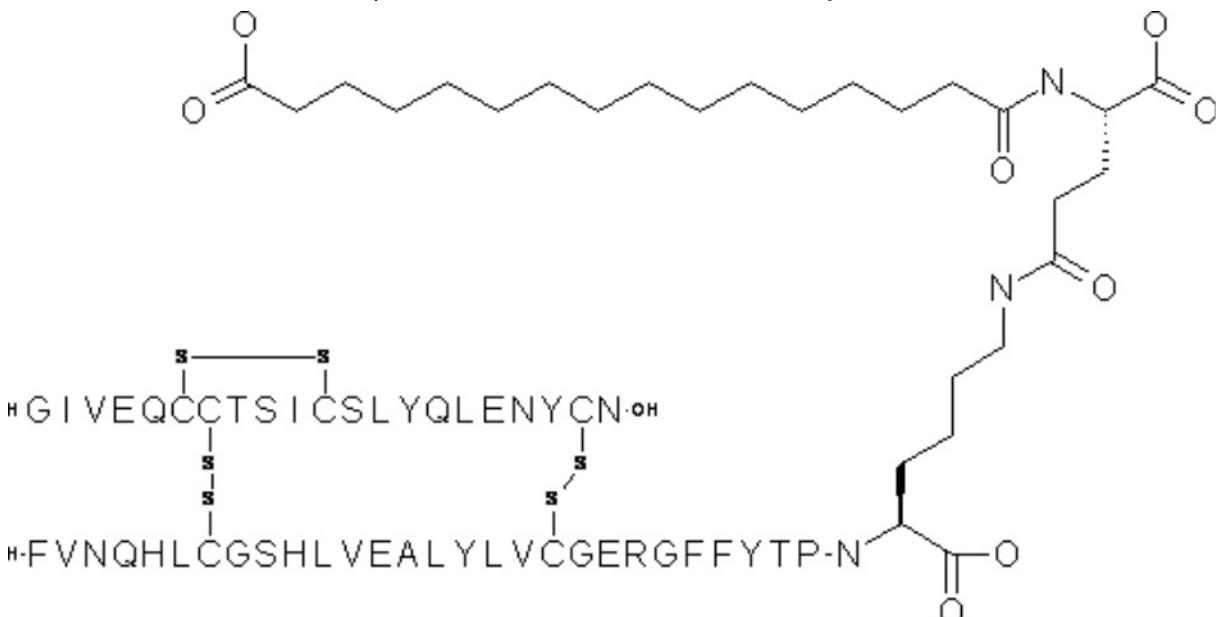
N-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этокси}этокси}ацетиламино]этокси)ацетиламино]этокси)ацетил[Arg34]GLP-1-(7-37):



(соединение G3).

10. Пептид глюкагона по п. 8, где инсулиновое соединение представляет собой соединение G5:

НεB29-гексадекандиоил- γ -Glu-(desB30) человеческий инсулин



(соединение G5).

11. Пептид глюкагона по п. 8, где указанный пептид глюкагона находится в комбинации с эксендином-4.

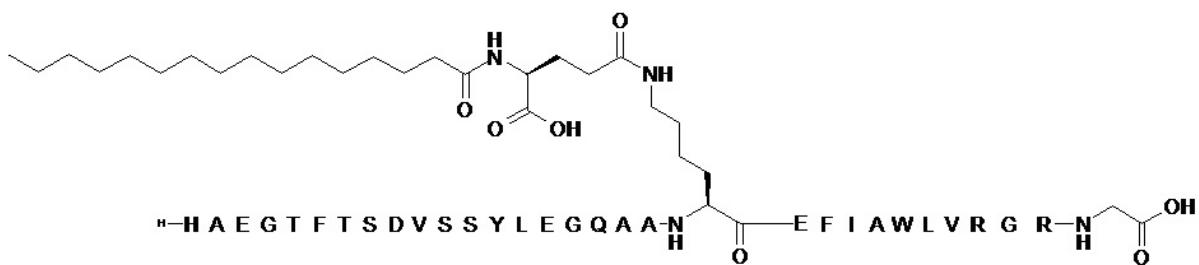
12.Фармацевтическая композиция, включающая пептид глюкагона по любому из пп. 1-11.

13.Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно включающая один или более дополнительных терапевтически активных соединений или веществ.

14.Фармацевтическая композиция по п. 12, дополнительно включающая глюкагоноподобный пептид (соединение GLP-1).

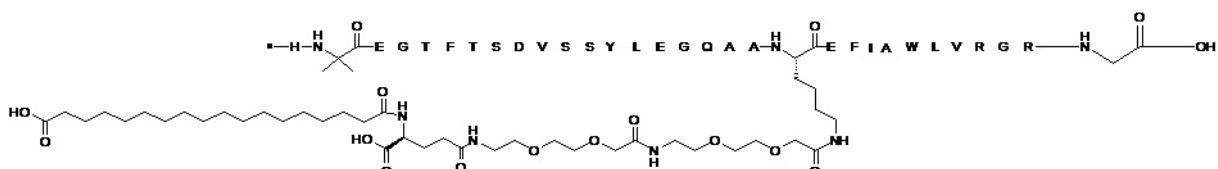
15.Фармацевтическая композиция по п. 14, где указанное соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из соединений G1 и G3:

N-эпсилон26-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирил)[Arg34]GLP-1-(7-37):



(соединение G1); и

N-эпсилон26-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этокси}этокси)ацетиламино]этокси} этокси) ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

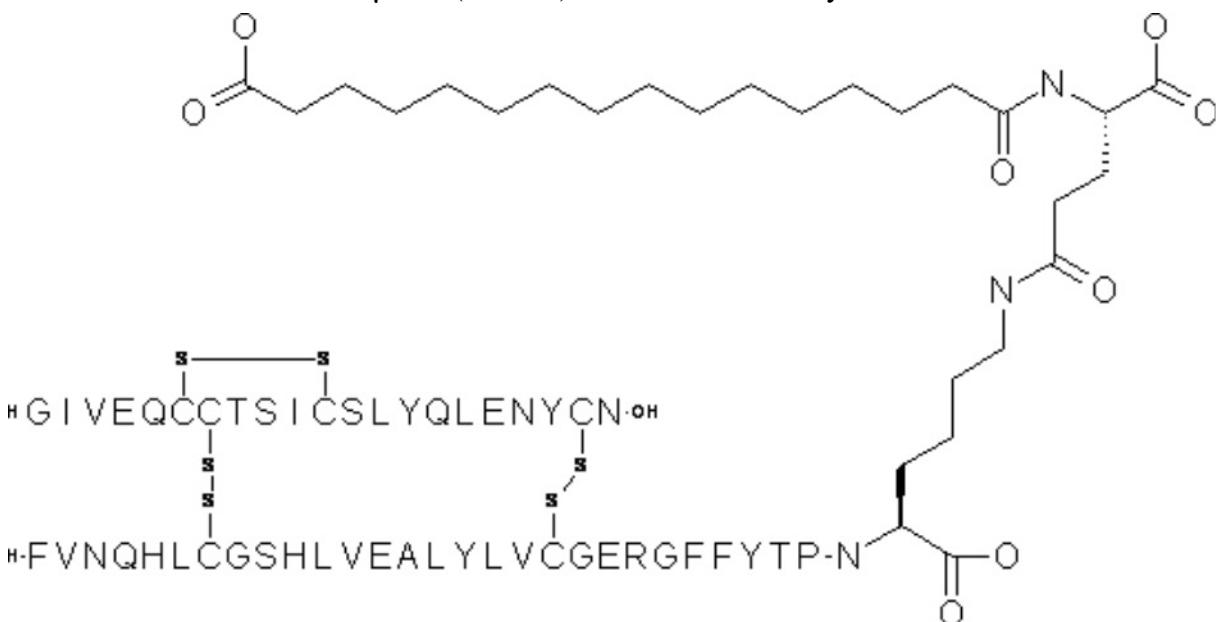


(соединение G3).

16.Фармацевтическая композиция по п. 13, дополнительно включающая инсулиновое соединение.

17.Фармацевтическая композиция по п. 16, где указанное инсулиновое соединение представляет собой соединение G5:

НεB29–гексадекандиоил- γ -Glu-(desB30) человеческий инсулин



(соединение G5).

18.Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-17, подходящая для парентерального введения.

19.Пептид глюкагона по любому из пп. 1-11 для применения в терапии.

20.Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства.

21.Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения гипергликемии, диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, диабета 1 типа и ожирения.

22.Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для уменьшения потребления пищи.

23.Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для снижения массы тела.

24. Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения ожирения или предотвращения появления избыточной массы тела.

25. Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения ожирения.

26. Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для замедления или предотвращения прогрессирования диабета 2 типа, лечения ожирения или предотвращения появления избыточной массы тела, уменьшения потребления пищи, повышения расхода энергии, снижения массы тела, замедления прогрессирования заболеваний от нарушения толерантности к глюкозе (IGT) в диабет 2 типа; для замедления прогрессирования заболеваний от диабета 2 типа в инсулинов зависимый диабет; регулирования аппетита; стимулирования чувства насыщения; предотвращения повторного набора массы тела после успешного снижения массы тела; лечения заболевания или состояния, связанного с избыточной массой тела или ожирением; лечения булимии; лечения компульсивного переедания; лечения атеросклероза, гипертензии, диабета 2 типа, IGT, дислипидемии, ишемической болезни сердца, стеатоза печени, лечения отравления бета-блокаторами, применения для ингибирования моторики желудочно-кишечного тракта в связи с исследованиями желудочно-кишечного тракта с помощью таких методик как рентгеновское, КТ- и ЯМР-сканирование.

27. Применение пептида глюкагона по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения гипогликемии, индуцированной инсулином гипогликемии, реактивной гипогликемии, диабетической гипогликемии, недиабетической гипогликемии, гипогликемии натощак, лекарственной гипогликемии, гипогликемии, вызванной шунтированием желудка, гипогликемии при беременности, алкогольной гипогликемии, инсулиномы и болезни фон Гирке.