



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2017101333, 21.09.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.09.2011 EP 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. №
35

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(71) Заявитель(и):

НОВО НОРДИСК А/С (ДК)

(72) Автор(ы):

ЛАУ Еспер Ф. (ДК),**КРУСЕ Томас (ДК),****ТЁГЕРСЕН Хеннинг (ДК),****СЕНСФУСС Ульрих (ДК),****НИЛЬСЕН Петер Крестен (ДК)****(54) НОВЫЕ АНАЛОГИ ГЛЮКАГОНА****(57) Формула изобретения**

1. Пептид глюкагона, включающий:

SEQ ID 1, где X_{24} представляет собой Lys, и где присутствуют по меньшей мере следующие замены: X_3 представляет собой His, X_{15} представляет собой Glu или X_{16} 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 X_{16} 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:

X_{10} представляет собой Val,

X_{12} представляет собой Arg,

X_{17} представляет собой Lys,

X_{20} представляет собой Lys,

X_{21} представляет собой Glu,

X_{27} представляет собой Leu,

X₂₈ представляет собой Ser, Ile, Gly или Thr, и

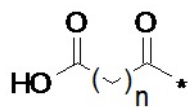
X₂₉ представляет собой Val, Leu или Ile.

4. Пептид глюкагона по п. 1, где указанный заместитель имеет формулу II:

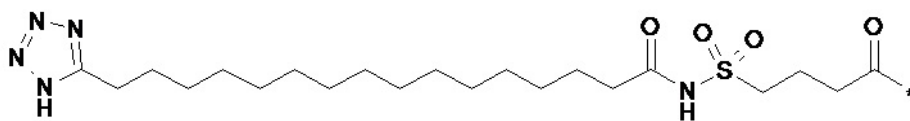
Z₁-Z₂-Z₃-Z₄ [III],

где

Z₁ представлен структурой одной из формул IIa или IIb;



IIa



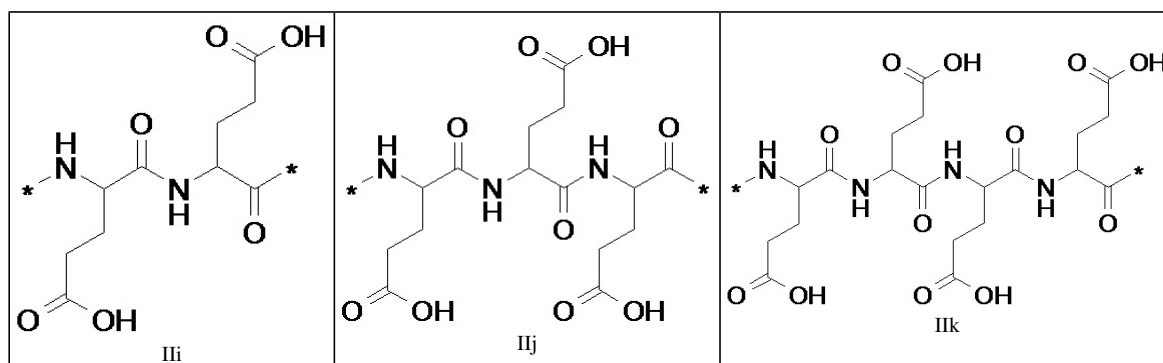
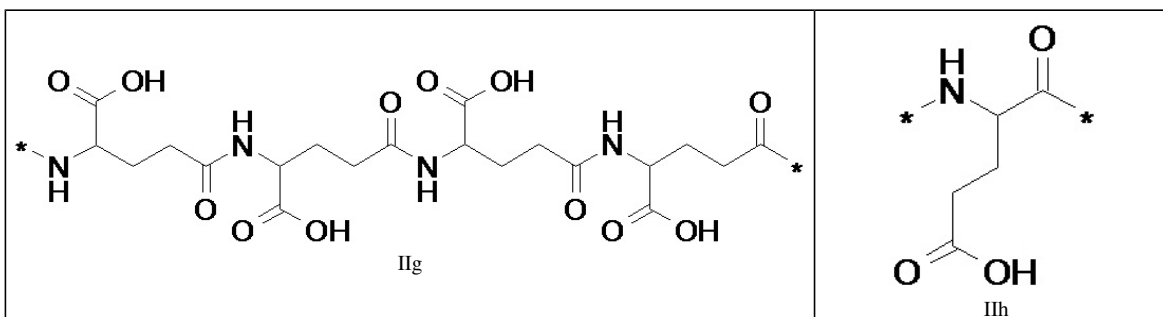
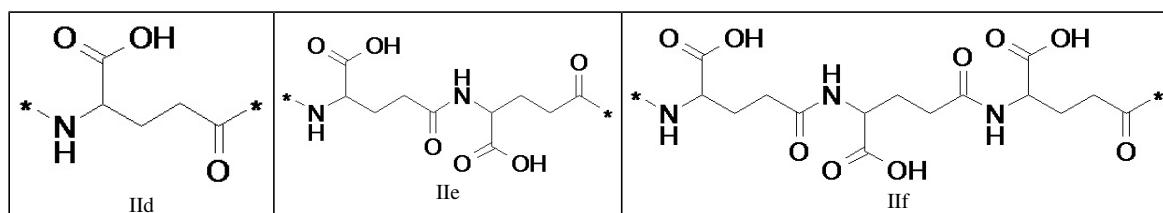
IIb

где n в формуле IIa представляет собой 6-20,

символ * в формуле IIa и IIb представляет точку присоединения к азоту в Z₂;

если Z₂ отсутствует, Z₁ присоединен к азоту в Z₃ в точке, обозначенной символом *,
и если Z₂ и Z₃ отсутствуют, Z₁ присоединен к азоту в Z₄ в точке, обозначенной символом *,

Z₂ отсутствует или представлен структурой одной из формул IIc, IId, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj или IIk



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

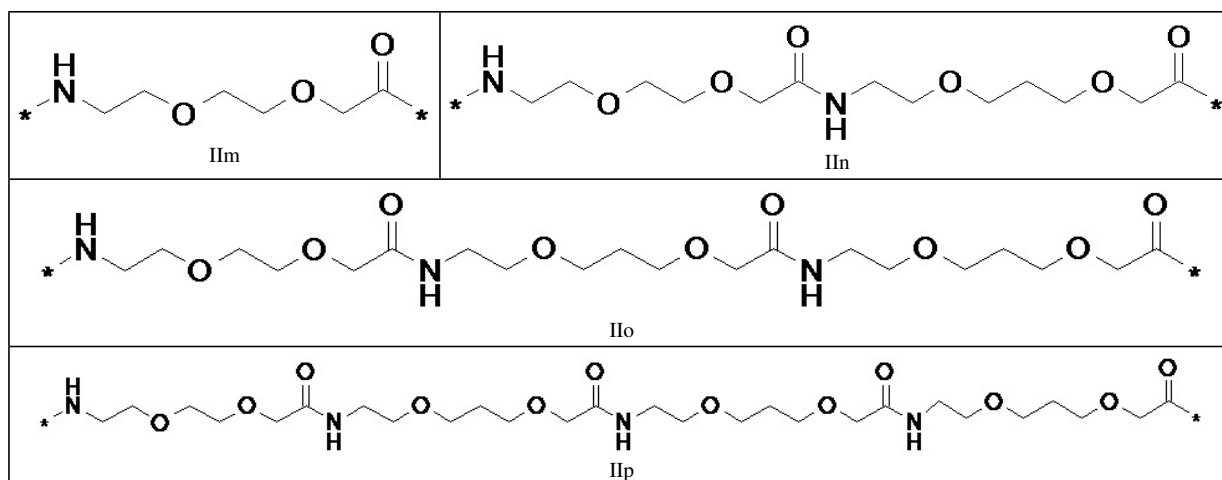
где Z₂ присоединен через атом углерода, обозначенный *, к азоту Z₃, обозначенному *;

если Z₃ отсутствует, Z₂ присоединен через атом углерода, обозначенный *, к азоту

Z₄, обозначенному *,

и если Z₃ и Z₄ отсутствуют, Z₂, присоединен через атом углерода, обозначенный *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона;

Z₃ отсутствует или представлен структурой одной из формул IIм, IIн, IIо или IIр;

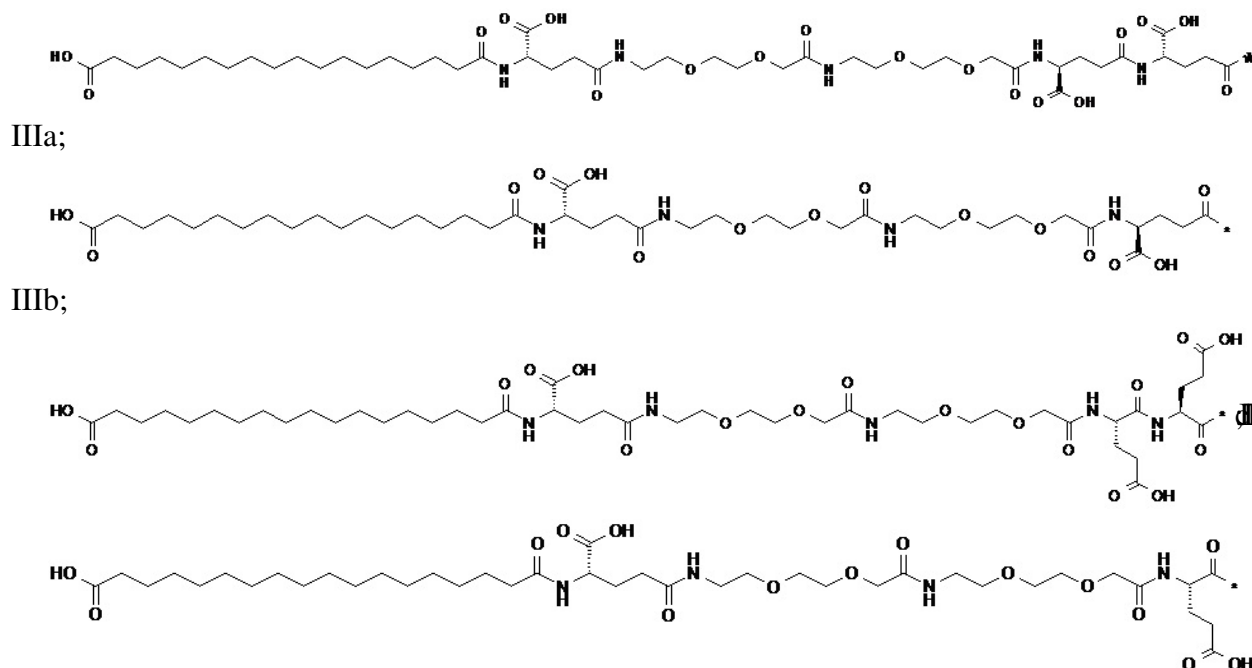


Z₃ присоединен через атом углерода Z₃, обозначенный символом *, к азоту Z₄, обозначенному символом *, если Z₄ отсутствует, Z₃ присоединен через атом углерода, обозначенный символом *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона;

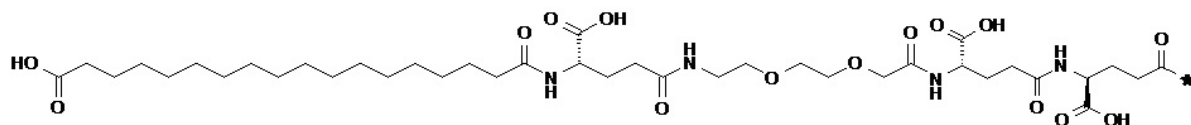
Z₄ отсутствует или представлен структурой одной из формул IIд, IIе, IIф, IIг, IIх, Iii, IIj или IIк; где каждый аминокислотный фрагмент независимо имеет L или D стереохимическую конфигурацию, где Z₄ присоединен через атом углерода, обозначенный символом *, к эпсилон атому азота Lys в положении 24 пептида глюкагона,

при условии, что или Z₂, или Z₄, или оба Z₂ и Z₄ присутствуют в указанном заместителе.

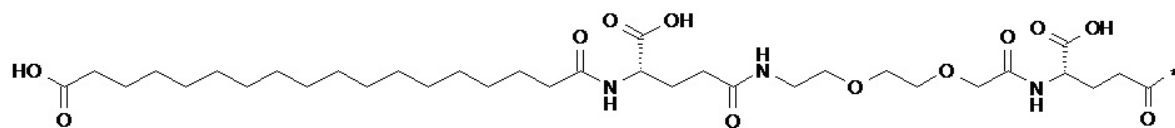
5. Пептид глюкагона по п. 1, где указанный заместитель представлен структурой одной из формул IIIа, IIIб, IIIс, IIIд, IIIе, IIIф, IIIг, IIIх, IIIи, IIIj, IIIк, IIIл, IIIм, IIIн, IIIо, IIIр, IIIq, IIIр, IIIс, IIIт, IIIу, IIIv, IIIw, IIIx или IIIy:



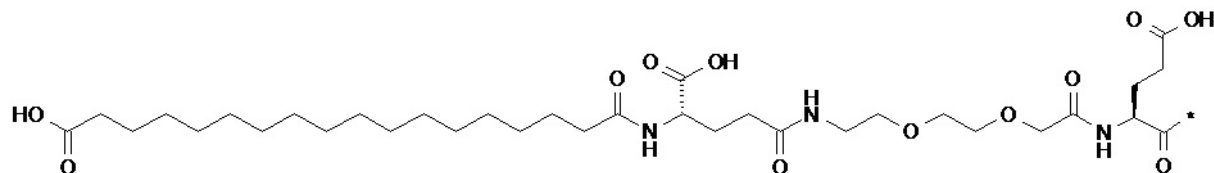
III d;



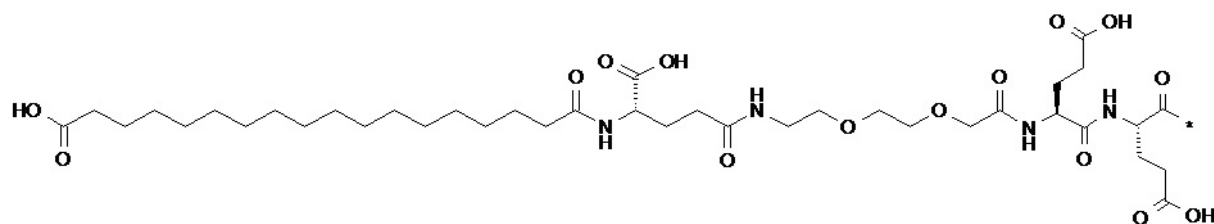
III e;



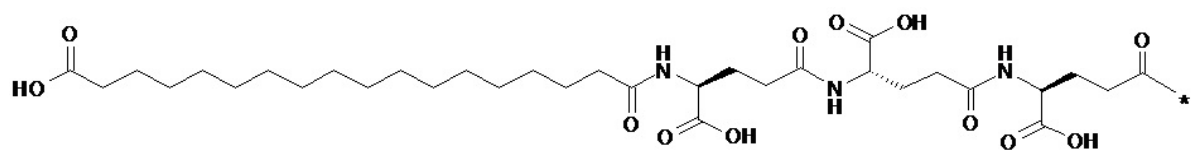
III f;



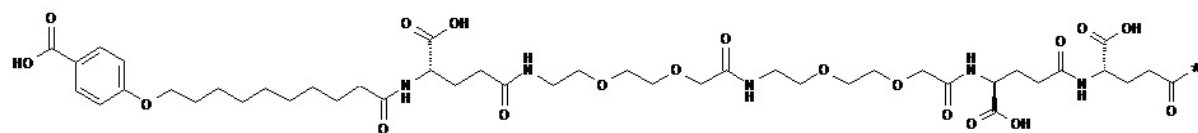
III g;



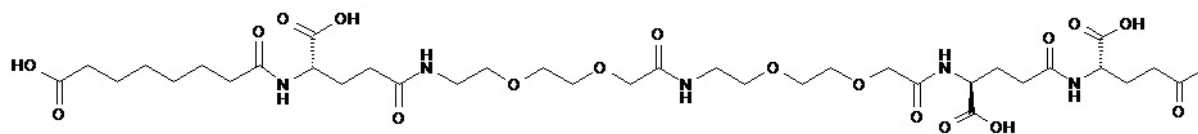
III h;



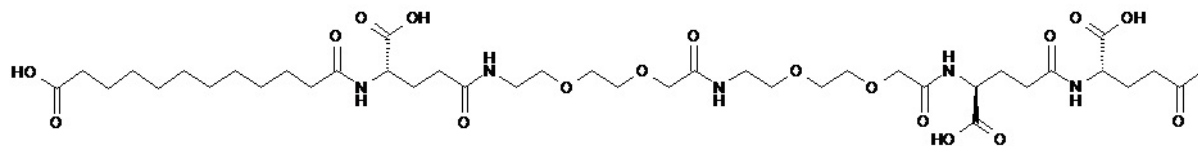
III i;



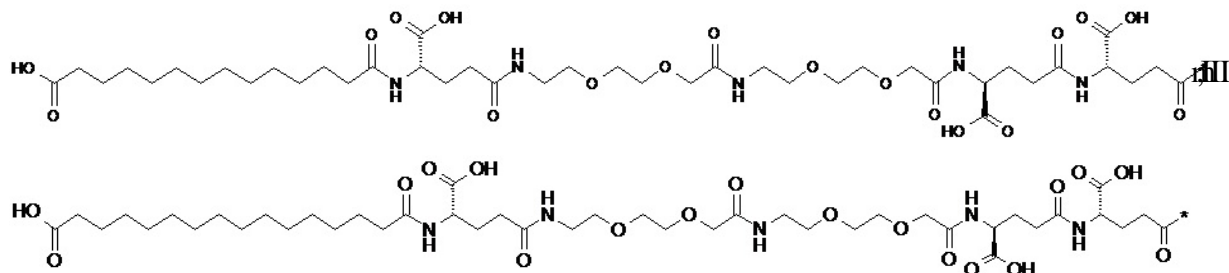
III j;



III k;



III l;



RU 2017101333 A

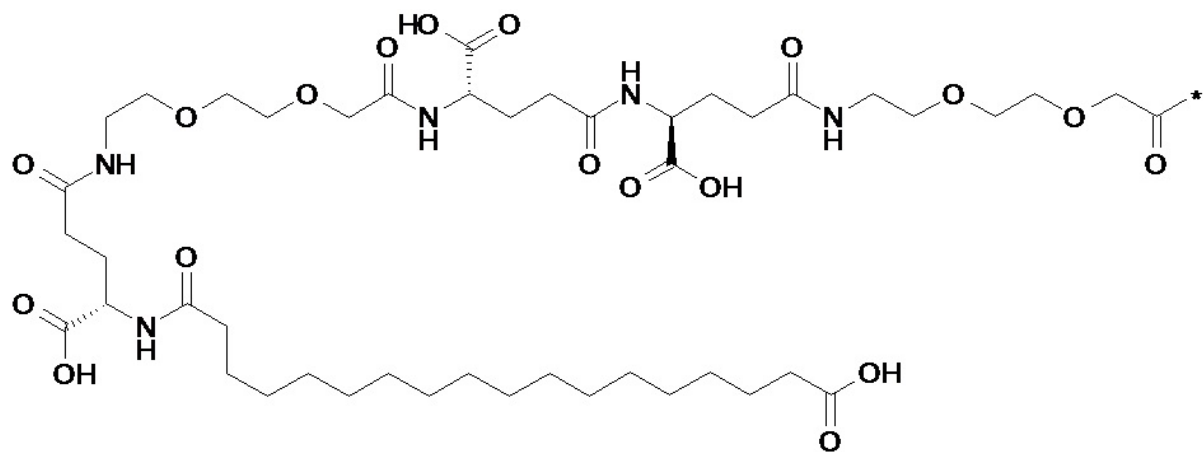
RU 2017101333 A

O=C(O)C(=O)N(CCCC(=O)NCCOCOCOC(=O)NCCOCOC(=O)NC(=O)[C@H](C(=O)O)CCCC(=O)N(CCCC(=O)N(CCCC(=O)O)CCCC(=O)O)CCCC(=O)O)CCCC(=O)O[illegible]*CC(=O)OCCN(CCCC(=O)N[C@@H](C(=O)NCCCC(=O)NCCCC(=O)OC(=O)[O-])CCCC(=O)NCCCC(=O)OC(=O)[O-])CCCC(=O)NCCCC(=O)OC(=O)[O-]

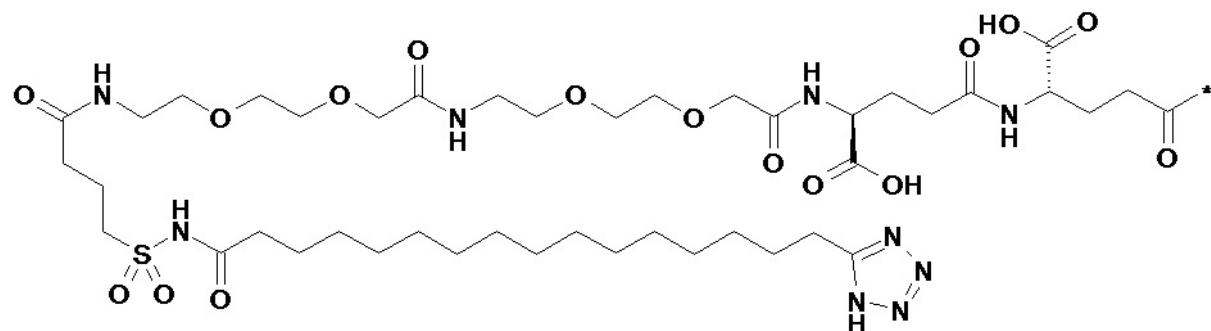
IIIq

CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C)C)C(=O)OOC(=O)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)[C@H](O)C(=O)N[C@@H](CC(=O)O)[C@H](O)C(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)OCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CCCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)CCCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)CCCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)CCCC(=O)O

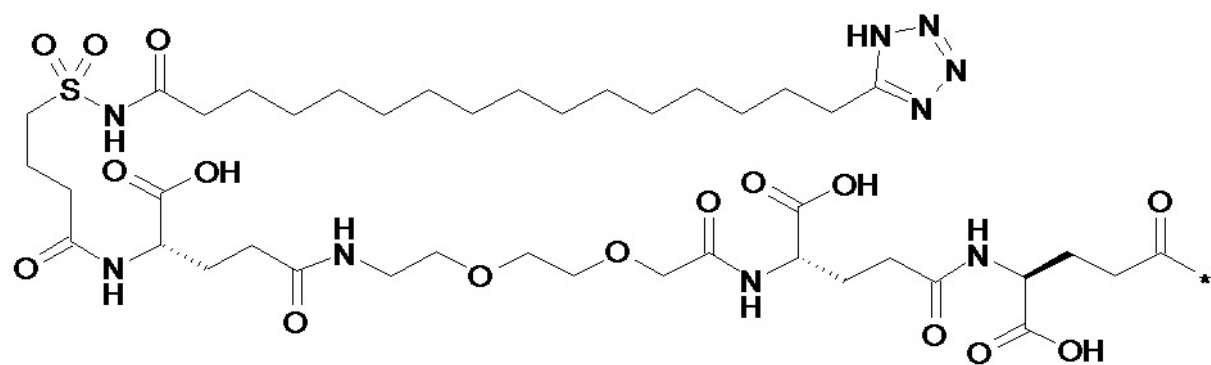
Стр.: 5



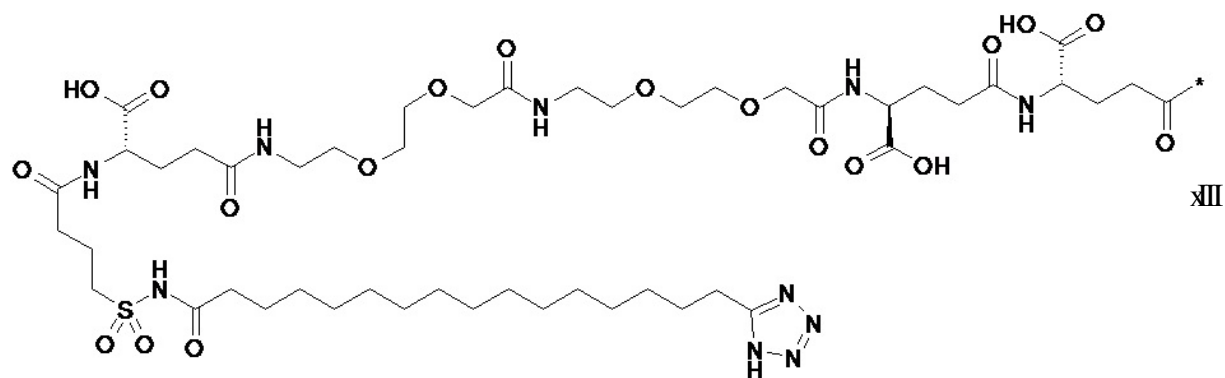
IIIu



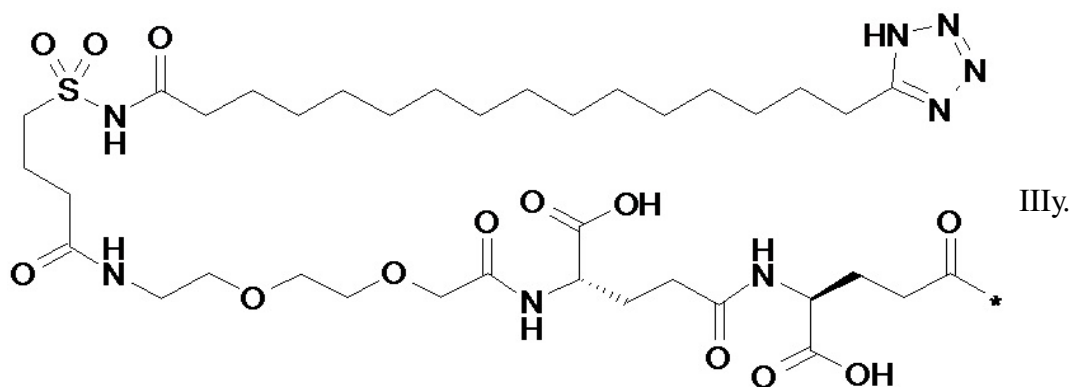
IIIv



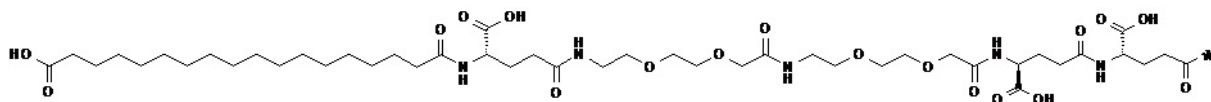
IIIw



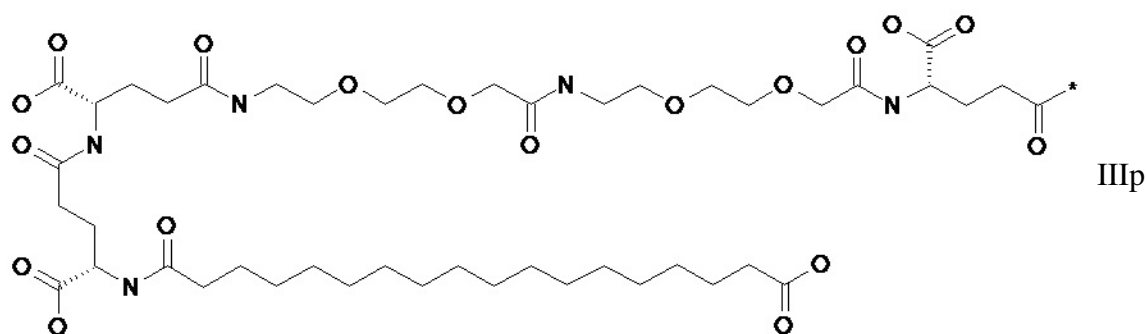
или



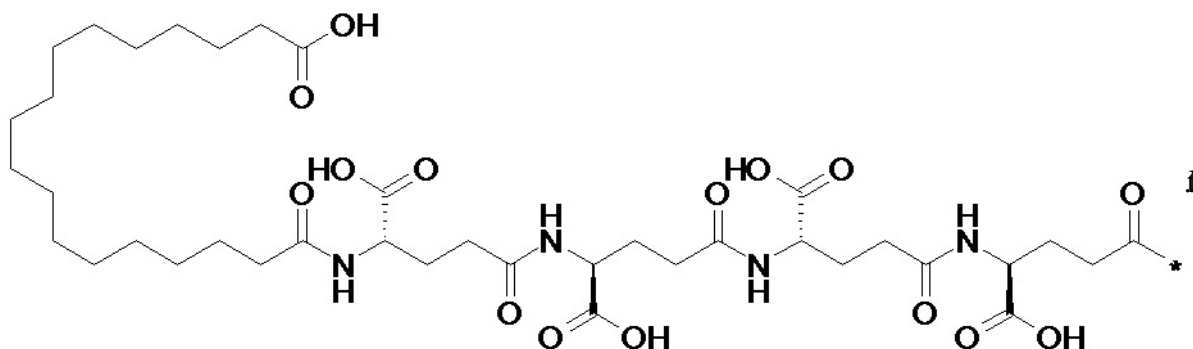
6. Пептид глюкагона по п. 5, где указанный заместитель представлен структурой одной из формул IIIa, IIIp или IIIt:



IIIa;



или



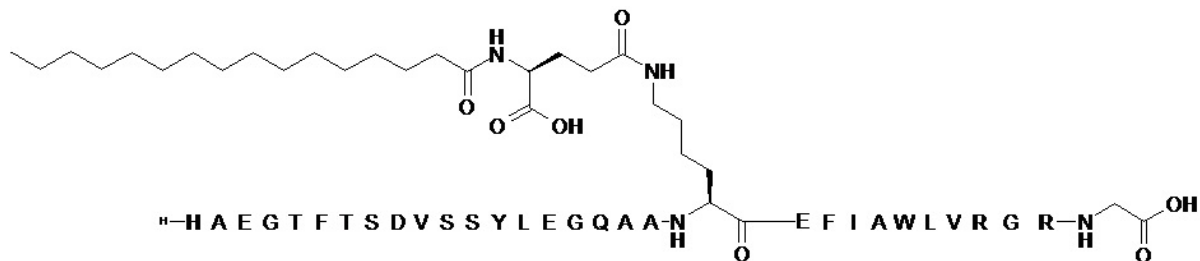
7. Пептид глюкагона по п. 1, выбранный из группы, состоящей из: Chem.1; Chem.2; Chem.3; Chem.4; Chem.5; Chem.6; Chem.7; Chem.8; Chem.9; Chem.10; Chem.11; Chem.12; Chem.13; Chem.14; Chem.15; Chem.16; Chem.17; Chem.18; Chem.19; Chem.20; Chem.21; Chem.22; Chem.23; Chem.24; Chem.25; Chem.26; Chem.27; Chem.28; 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,

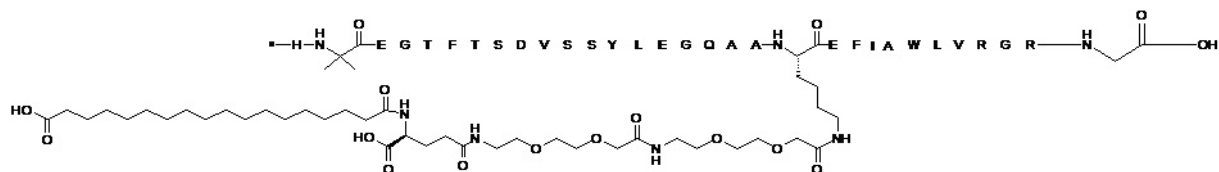
состоящей из соединений G1 и G3:

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



(соединение G1); и

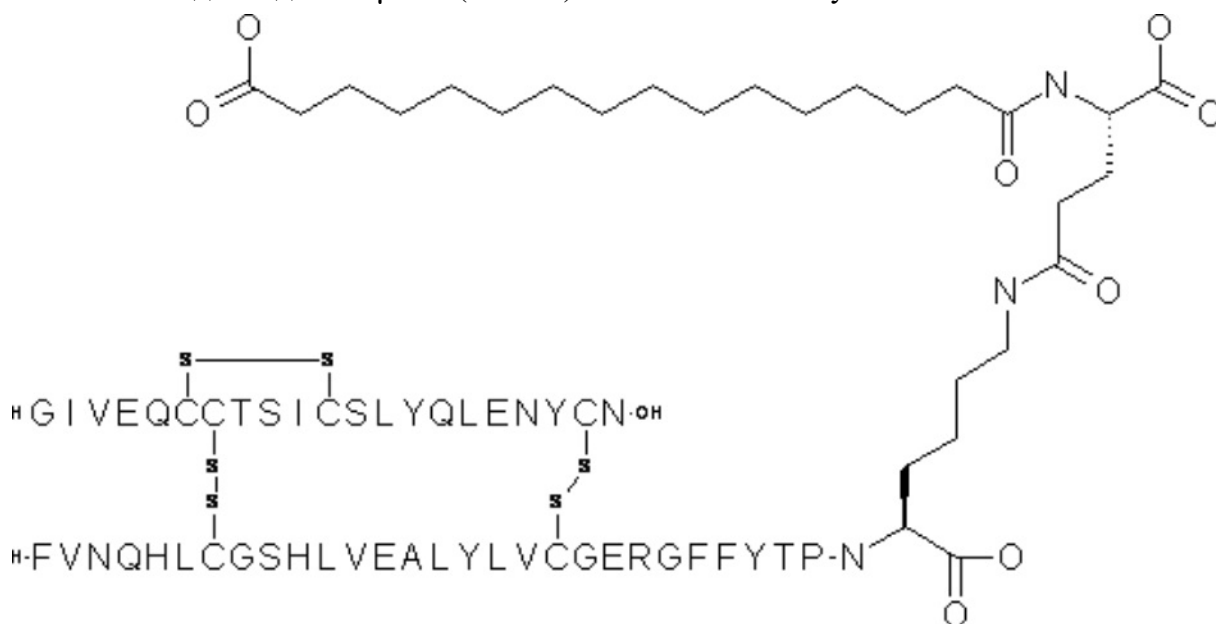
N-эпсилон26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этоксид}этоксид)ацетиламино]этоксид}этоксид)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):



(соединение G3).

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

NεB29-гексадекандиоил-γ-Glu-(desB30) человеческого инсулина



(соединение G5).

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

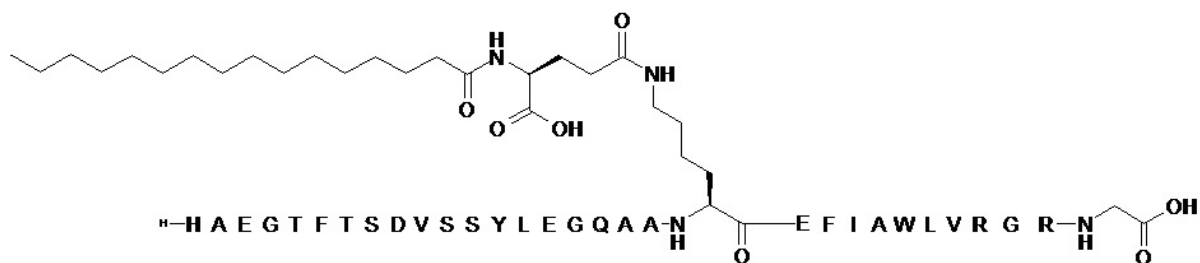
12. Фармацевтическая композиция, включающая пептид глюкагона по любому из пп. 1-11.

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).

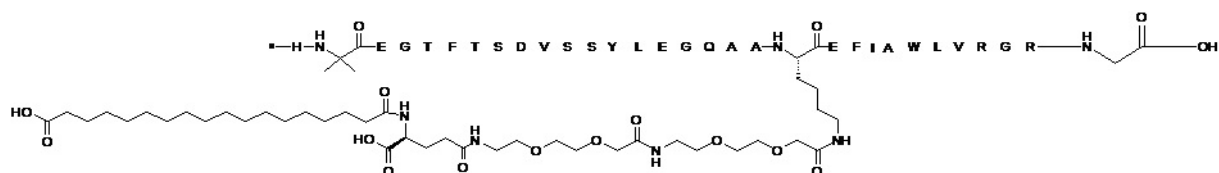
15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где указанное соединение GLP-1 выбрано из группы, состоящей из соединений G1 и G3:

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



(соединение G1); и

N-ε-липид-26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканойламино)бутириламино]этокс}этокс)ацетиламино]этокс}этокс)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

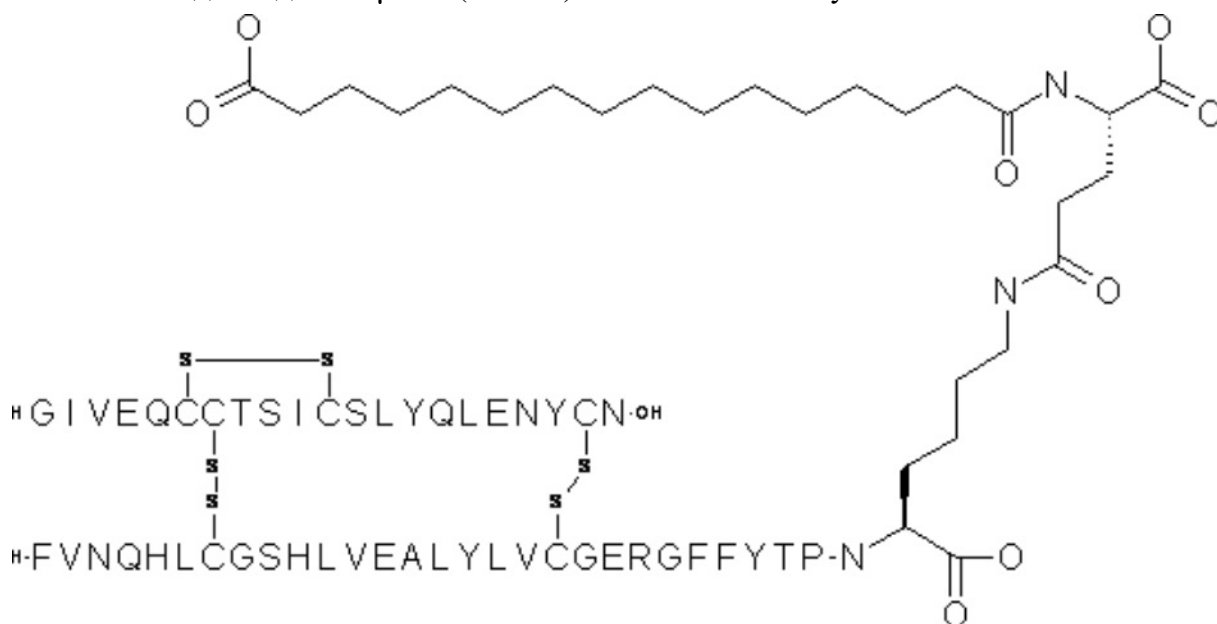


(соединение G3).

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

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

NεB29-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 инсулинозависимый 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 натошак, лекарственной гипогликемии, гипогликемии, вызванной шунтированием желудка, гипогликемии при беременности, алкогольной гипогликемии, инсулиномы и болезни фон Гирке.

RU 2017101333 A

RU 2017101333 A