

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

(21)(22) Заявка: 2016141925, 02.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
07.04.2014 EP 14305503.6

(43) Дата публикации заявки: 08.05.2018 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.11.2016(86) Заявка РСТ:  
EP 2015/057418 (02.04.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/155141 (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),  
ЛОРЕНЦ Катрин (DE)**(54) **ДВОЙНЫЕ ПЕПТИДНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ GLP-1/ГЛЮКАГОНА, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ  
ПРОИЗВОДНЫМИ ЭКСЕНДИНА-4**

(57) Формула изобретения

1. Пептидное соединение, имеющее формулу (I):

 $H_2N-His-X_2-X_3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-X_{14}-X_{15}-Glu-Glu-Ala-Val-$  $Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X_{28}-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R^1$  (I),  
причем X<sub>2</sub> представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ser, D-Ser  
и Aib,X<sub>3</sub> представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gln и His,X<sub>14</sub> представляет собой аминокислотный остаток с функционализированной группой  
-NH<sub>2</sub> боковой цепи, выбранный из группы, состоящей из Lys, Orn, Dab или Dar, где  
группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализирована при помощи -Z-C(O)-R<sup>5</sup>, где:

Z представляет собой линкер во всех стереоизомерных формах, а

R<sup>5</sup> представляет собой фрагмент, содержащий не более 50 атомов углерода и  
гетероатомов, выбранных из N и O,X<sub>15</sub> представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Glu и Asp,X<sub>28</sub> представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Ala и Lys,R<sup>1</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или OH,

или его соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, где:

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,

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 по отношению к рецептору 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 по отношению к рецептору GLP-1.

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

X14 представляет собой Lys, где группа  $-NH_2$  боковой цепи функционализована группой  $-Z-C(O)R^5$ , где:

Z представляет собой группу, выбранную из  $\gamma E$ ,  $\gamma E-\gamma E$ , AEEAc-AEEAc- $\gamma E$  и AEEAc-AEEAc-AEEAc, а

$R^5$  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  $-NH_2$  боковой цепи функционализована группой  $-Z-C(O)R^5$ , где:

Z представляет собой группу, выбранную из  $\gamma E$ ,  $\gamma E-\gamma E$ , AEEAc-AEEAc- $\gamma E$  и AEEAc-AEEAc-AEEAc, а

$R^5$  представляет собой группу, выбранную из пентадеканила или гептадеканила.

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

X2 представляет собой Ser,

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

X14 представляет собой Lys, где группа  $-NH_2$  боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбокси-4-октадеканоиламино-бутирила-, (S)-4-карбокси-4-((S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутириламино)-бутирила-,

X15 представляет собой Glu,

X28 представляет собой Ala,

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,

или его соль или сольват.

8. 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  $-NH_2$  боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбокси-4-гексадеканоиламино-бутирила-, (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,

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

$R^1$  представляет собой  $NH_2$ ,

или его соль или сольват.

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где:

X2 представляет собой Aib,

A  
5  
9  
2  
5  
1  
4  
1  
4  
1  
6  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
6  
1  
4  
1  
9  
2  
5  
A



-этоксид-этоксид)-ацетила, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этоксид)-этоксид]-ацетиламино}-этоксид)-этоксид]-ацетиламино}-этоксид)-этоксид]-ацетила-,

X15 представляет собой Glu,

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

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

или его соль или сольват.

13. Соединение по любому из пп. 1-6, где:

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

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

X14 представляет собой Lys, где группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбоксид-4-октадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-((S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад)-бутирилад-,

X15 представляет собой Asp,

X28 представляет собой Ala,

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

или его соль или сольват.

14. Соединение по любому из пп. 1-6, где:

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

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

X14 представляет собой Lys, где группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-октадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-((S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад)-бутирилад-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад)-этоксид]-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетилад-, (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-карбоксид-4-октадеканоиламино-бутирилад)-этоксид]-этоксид)-ацетиламино]-этоксид}-этоксид)-ацетилад-, [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-октадеканоиламино-этоксид)-этоксид]-ацетиламино}-этоксид)-этоксид]-ацетиламино}-этоксид)-этоксид]-ацетилад-,

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

X28 представляет собой Ala,

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

или его соль или сольват.

15. Соединение по любому из пп. 1-6, где:

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

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

X14 представляет собой Lys, где группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбоксид-4-октадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-((S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад)-бутирилад-,

X15 представляет собой Glu,

X28 представляет собой Lys,

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

или его соль или сольват.

16. Соединение по любому из пп. 1-6, где:

X2 представляет собой Aib,

X3 представляет собой His,

X14 представляет собой Lys, где группа -NH<sub>2</sub> боковой цепи функционализована при помощи (S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-октадеканоиламино-бутирилад-, (S)-4-карбоксид-4-((S)-4-карбоксид-4-гексадеканоиламино-

бутириламино)-бутирила,

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

X28 представляет собой Ala,

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

или его соль или сольват.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, выбранное из соединений под SEQ ID NO: 6-31, а также их солей и сольватов.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, выбранное из соединений под SEQ ID NO: 6-29 и 31, а также их солей и сольватов.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 для применения в медицине, в частности, в медицине человека.

20. Соединение для применения по п. 19, которое присутствует в качестве активного средства в фармацевтической композиции вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем.

21. Соединение для применения по п. 19 или 20 вместе по меньшей мере с одним дополнительным терапевтически активным средством, где дополнительное терапевтически активное средство выбрано из ряда 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 фосфоенолпируваткарбоксихиназы, ингибиторов киназы гликогенсинтазы, ингибиторов киназы пируватдегидрогеназы, альфа2-антагонистов, антагонистов CCR-2, модуляторов глюкозного транспортера-4, агонистов соматостатинового рецептора 3, 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, увеличивающих уровень АроА-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 СВ-1, антагонисты МСН-1, агонисты и частичные агонисты рецептора МС4, 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 типа 4 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 АСЕ, ингибиторы ЕСЕ, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, гипотензивные средства центрального действия, антагонисты альфа-2-адренергических рецепторов, ингибиторы нейтральной эндопептидазы, ингибиторы агрегации тромбоцитов.

22. Соединение для применения по любому из пп. 19-21 для лечения нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, преддиабета, повышенного уровня глюкозы в крови натощак (гипергликемии), сахарного диабета 2-го типа, гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий, инсульта или любой комбинации компонентов этих отдельных заболеваний.

23. Соединение для применения по любому из пп. 19-21 для контроля аппетита, питания и потребления калорий, увеличения расхода энергии, предупреждения прибавки массы тела, стимуляции снижения массы тела, снижения избыточной массы тела и в целом для лечения ожирения, в том числе патологического ожирения.

24. Соединение для применения по любому из пп. 19-23 для лечения или предупреждения гипергликемии, сахарного диабета 2-го типа, ожирения.

25. Соединение для применения по любому из пп. 19-23 для одновременного лечения сахарного диабета и ожирения.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-18 или физиологически приемлемую соль или растворитель любого из них.