



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012106200/15, 19.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
27.08.2009 US 61/237,654

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2013 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 27.03.2012(86) Заявка РСТ:  
IB 2010/053754 (19.08.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/024110 (03.03.2011)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Ринат Ньюросайенс Корпорейшн (US)

(72) Автор(ы):

ЧОЙ Джойс Чин Цу (US),  
ЛИНЬ, Чиа-Ян (US),  
ЛОН Хуа (US)(54) **АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 (GLP-1R) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
АУТОИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ уменьшения лейкоцитарной инвазии ткани центральной нервной системы, включающий введение млекопитающему, которое нуждается в таком лечении, композиции, содержащей агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1R) в количестве, эффективном для активации GLP-1R, посредством этого уменьшая лейкоцитарную инвазию ткани центральной нервной системы.

2. Способ по п.1, где млекопитающее имеет аутоиммунное расстройство.

3. Способ по п.2, где аутоиммунное расстройство представляет собой рассеянный склероз.

4. Способ по п.2, где аутоиммунное расстройство ассоциировано с иммунным отторжением, реакцией "трансплантат против хозяина", увеитом, оптическими невропатиями, оптическим невритом, поперечным миелитом, воспалительным заболеванием кишечника, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, тяжелой миастенией (myasthenia gravis) или болезнью Грейвса.

5. Способ по п.1, где млекопитающее представляет собой человека.

6. Способ по п.1, где агонист GLP-1R представляет собой OAP-189.

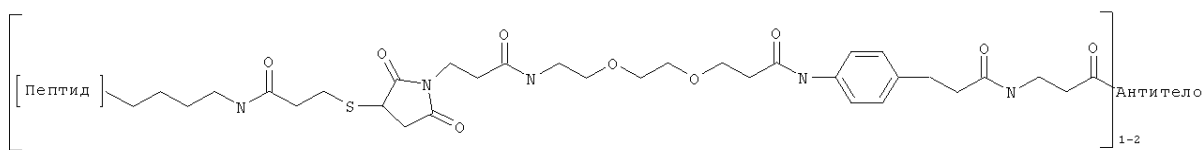
7. Способ по п.1, где агонист GLP-1R представляет собой ингибитор DPP-4 (дипептидилпептидаза-4).

8. Способ по п.1, где агонист GLP-1R представляет собой антитело против GLP-1R.

9. Способ по п.1, где агонист GLP-1R содержит фрагмент или производное экзендина-4, причем фрагмент или производное экзендина-4 связывается с GLP-1R и активирует его.

10. Способ по п.1, где агонист GLP представляет собой конъюгат агониста GLP-1R с антителом (GAC), содержащий пептид-агонист GLP-1R и антитело.

11. Способ по п.10, где GAC имеет структуру:



пептид имеет формулу:  $R^1$ -[H<sup>1</sup>X<sup>2</sup>E<sup>3</sup>G<sup>4</sup>T<sup>5</sup>F<sup>6</sup>T<sup>7</sup>S<sup>8</sup>D<sup>9</sup>X<sup>10</sup>S<sup>11</sup>X<sup>12</sup>X<sup>13</sup>X<sup>14</sup>E<sup>15</sup>X<sup>16</sup>X<sup>17</sup>A<sup>18</sup>X<sup>19</sup>X<sup>20</sup>X<sup>21</sup>F<sup>22</sup>X<sup>23</sup>X<sup>24</sup>X<sup>25</sup>X<sup>26</sup>X<sup>27</sup>X<sup>28</sup>X<sup>29</sup>X<sup>30</sup>X<sup>31</sup>X<sup>32</sup>X<sup>33</sup>X<sup>34</sup>X<sup>35</sup>X<sup>36</sup>X<sup>37</sup>X<sup>38</sup>X<sup>39</sup>X<sup>40</sup> (SEQ ID NO: 3)]-R<sup>2</sup>, где

R<sup>1</sup> отсутствует или представляет собой CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или C(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой OH, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, NHOCCH<sub>3</sub>, NHOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, защитную группу карбокси, липидную жирнокислотную группу или углевод, и X<sup>2</sup> представляет собой блокирующую группу, такую как Aib, A, S, T, V, L, I, D-Ala;

X<sup>10</sup> представляет собой V, L, I или A; X<sup>12</sup> представляет собой S или K;

X<sup>13</sup> представляет собой Q или Y;

X<sup>14</sup> представляет собой G, C, F, Y, W, M или L;

X<sup>16</sup> представляет собой K, D, E или G;

X<sup>17</sup> представляет собой E или Q;

X<sup>19</sup> представляет собой L, I, V или A;

X<sup>20</sup> представляет собой орнитин или дериватизированную лизиновую группу, такую как K(SH), R или K;

X<sup>21</sup> представляет собой L или E;

X<sup>23</sup> представляет собой I или L;

X<sup>24</sup> представляет собой A или E;

X<sup>25</sup> представляет собой W или F;

X<sup>26</sup> представляет собой L или I;

X<sup>27</sup> представляет собой I, K или V;

X<sup>28</sup> представляет собой R, орнитин, N или K;

X<sup>29</sup> представляет собой Aib или G;

X<sup>30</sup> представляет собой любую аминокислоту, предпочтительно G или R;

X<sup>31</sup> представляет собой P или отсутствует;

X<sup>32</sup> представляет собой S или отсутствует;

X<sup>33</sup> представляет собой S или отсутствует;

A  
0  
0  
2  
0  
0  
2  
0  
0  
1  
0  
6  
2  
0  
0  
1  
2  
1  
0  
1  
2  
0  
0  
2  
0  
0  
1  
0  
6  
2  
0  
0  
A

R  
U  
2  
0  
1  
2  
1  
0  
6  
2  
0  
0  
A

X<sup>34</sup> представляет собой G или отсутствует;

X<sup>35</sup> представляет собой A или отсутствует;

X<sup>36</sup> представляет собой R или отсутствует;

X<sup>37</sup> представляет собой R или отсутствует;

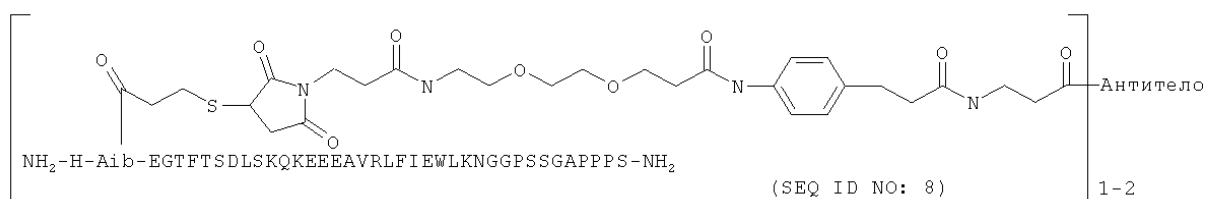
X<sup>38</sup> представляет собой R или отсутствует;

X<sup>39</sup> представляет собой S или отсутствует; и

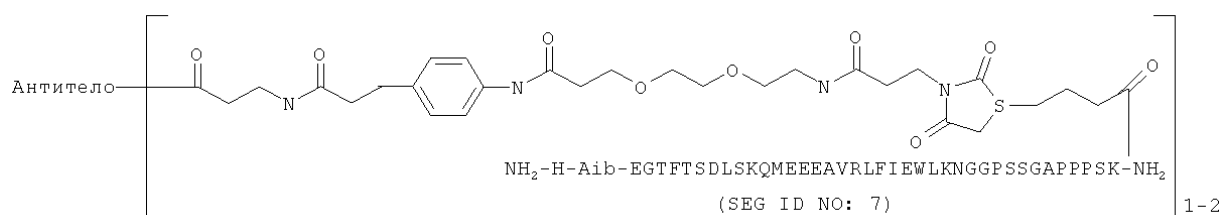
X<sup>40</sup> представляет собой связывающий остаток или отсутствует;

и где один из X<sup>10</sup>, S<sup>11</sup>, X<sup>12</sup>, X<sup>13</sup>, X<sup>14</sup>, X<sup>16</sup>, X<sup>17</sup>, X<sup>19</sup>, X<sup>20</sup>, X<sup>21</sup>, X<sup>24</sup>, X<sup>26</sup>, X<sup>27</sup>, X<sup>28</sup>, X<sup>32</sup>, X<sup>33</sup>, X<sup>34</sup>, X<sup>35</sup>, X<sup>36</sup>, X<sup>37</sup>, X<sup>38</sup>, X<sup>39</sup> или X<sup>40</sup> замещен связывающим остатком, содержащим нуклеофильную боковую цепь, ковалентно связанную с паратопом антитела через линкер, причем связывающий остаток выбран из группы, состоящий из K, R, Y, C, T, S, гомологов лизина (включая K(SH)), гомоцистеина и гомосерина.

12. Способ по п.11, где GAC содержит структуру:



13. Способ по п.11, где GAC содержит структуру:



14. Способ по любому из пп.10-13, где антитело выбрано из группы, состоящей из полноразмерного антитела, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, F<sub>v</sub>, dsF<sub>v</sub>, scF<sub>v</sub>, V<sub>H</sub>, диатела (diabody) и минитела (minibody).

15. Способ по любому из пп.10-13, где антитело содержит константный домен, выбранный из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.