



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018147235, 02.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.06.2016 EP 16305640.1

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2020 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 09.01.2019(86) Заявка РСТ:  
EP 2017/063447 (02.06.2017)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/207754 (07.12.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

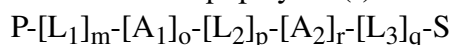
**САНОФИ (FR)**

(72) Автор(ы):

**ПЕТРИ, Штефан (DE),  
ПЛЕТТЕНБУРГ, Оливер (DE),  
ТЕННАГЕЛЬС, Норберт (DE),  
ВЕРНЕР, Ульрих (DE)**(54) **КОНЬЮГАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА И ФРАГМЕНТА, СПОСОБНОГО  
СВЯЗЫВАТЬСЯ С ГЛЮКОЗОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ БЕЛКОМ**

(57) Формула изобретения

1. Конъюгат формулы (I):



(I),

где P представляет собой инсулин или инсулинотропный пептид,

L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, и L<sub>3</sub> независимо друг от друга представляют собой линкер, имеющий длину  
цепи 1-20 атомов,A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой 5-6-членное моноциклическое  
кольцо, или 9-12-членное бициклическое кольцо, или два 5-6-членных моноциклических  
и/или 9-12-членных бициклических кольца, присоединенных друг к другу, где каждое  
кольцо независимо представляет собой насыщенное, ненасыщенное или ароматическое  
карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, и где каждое кольцо может нести по  
меньшей мере один заместитель,S представляет собой фрагмент сахара, который связывается с инсулиннезависимым  
переносчиком глюкозы GluT1, и где фрагмент S сахара содержит концевой фрагмент  
S1 пиранозы, который присоединен в положении 2, 4 или 6 к конъюгату формулы (I),m, o, p, r и q независимо друг от друга равняются 0 или 1, и где по меньшей мере один  
из r и o равняется 1, или

его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Конъюгат формулы (I) по п. 1, где R представляет собой инсулин, который присоединен посредством аминогруппы, в частности посредством боковой аминокцепи остатка инсулина B29Lys или посредством amino-конца остатка инсулина B1Phe.

3. Конъюгат формулы (I) по п. 1 или п. 2, где  $L_1$ ,  $L_2$ , и  $L_3$  независимо друг от друга представляют собой ( $C_1$ - $C_{20}$ )алкилен, ( $C_2$ - $C_{20}$ )алкенилен или ( $C_2$ - $C_{20}$ )алкинилен, где один или несколько атомов C могут быть замещены гетероатомами или содержащими гетероатом фрагментами, в частности O, NH, N( $C_{1-4}$ )алкилом, S, SO, SO<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>, O-SO<sub>3</sub>, O-PhO<sub>2</sub> или O-PO<sub>3</sub>, и/или где один или несколько атомов C могут быть замещены ( $C_{1-4}$ )алкилом, ( $C_{1-4}$ )алкилокси, оксо, карбоксиллом, галогеном, например F, Cl, Br или I, или фосфорсодержащей группой.

4. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-3, где  $L_3$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкилен, в частности, ( $C_{1-4}$ )алкилен, где один или два атома C могут быть замещены гетероатомами или содержащими гетероатом фрагментами, в частности, O, NH, N( $C_{1-4}$ )алкилом, S, SO, SO<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>, O-SO<sub>3</sub>, O-PhO<sub>2</sub> или O-PO<sub>3</sub>, и/или где один или несколько атомов C могут быть замещены ( $C_{1-4}$ )алкилом, ( $C_{1-4}$ )алкилокси, оксо, карбоксиллом, галогеном, например, F, Cl, Br или I, или фосфорсодержащей группой.

5. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-3, где  $L_3$  представляет собой C=O.

6. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-3, где  $L_2$  выбран из -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>3</sub>-.

7. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-6, где  $A_1$  и  $A_2$  независимо друг от друга представляют собой гетероциклическое кольцо, где кольцо может нести по меньшей мере один заместитель.

8. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-7, где  $A_1$  и  $A_2$  независимо друг от друга выбраны из 5-6-членного моноциклического или 9-12-членного бициклического кольца, где кольцо является гетероциклическим, при этом 1-4 атома кольца выбраны из N, O и/или S, и где кольцо может нести по меньшей мере один заместитель.

9. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-8, где  $A_1$  и  $A_2$  независимо друг от друга представляют собой 5-6-членное моноциклическое кольцо, где кольцо представляет собой гетероалкильное кольцо, в частности, выбранное из пирролидинила, пиразолидинила, имидазолидинила, триазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, где кольцо может нести по меньшей мере один заместитель, или 9-12-членное бициклическое кольцо, где кольцо представляет собой гетероалкильное кольцо, при этом 1-4 атома кольца выбраны из N, O и/или S, и где кольцо может нести по меньшей мере один заместитель.

10. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-9, где  $A_1$  и  $A_2$  независимо друг от друга представляют собой 1,2,3-триазолил.

11. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-9, где  $A_2$  представляет собой 1,2,3-триазолил.

12. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-9, где  $A_2$  представляет собой пиперазинил.

13. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-12, где  $r=1$  и  $A_2$  присутствует, и  $o=0$  и  $A_1$  отсутствует.

14. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-12, где  $r=1$  и  $A_2$  присутствует, и  $o=1$  и  $A_1$  присутствует.

15. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-14, где (i)  $m=1$ ,  $o=0$ ,  $p=0$  и  $q=0$  или 1, или

где (ii)  $m=1$ ,  $o=1$ ,  $p=1$  и  $q=0$  или 1.

16. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где  $A_2$  представляет собой пиперазинил,  $L_2$  отсутствует, и  $A_1$  представляет собой циклогексанил.

17. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где  $A_2$  представляет собой пиперазинил,  $L_2$  отсутствует, и  $A_1$  представляет собой циклогексанил.

18. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где  $A_2$  представляет собой пиперазинил,  $L_2$  представляет собой  $-CH_2-$ , и  $A_1$  представляет собой циклогексанил.

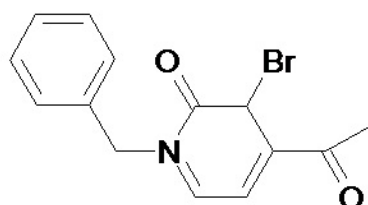
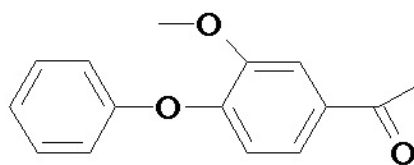
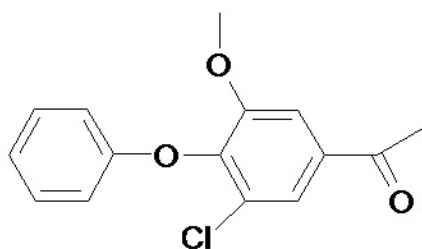
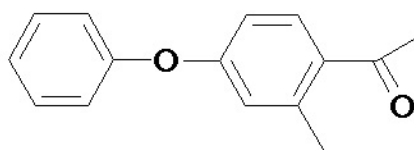
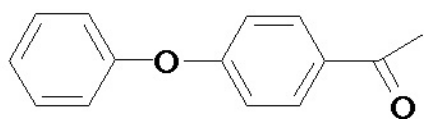
19. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где  $A_2$  представляет собой пиперазинил,  $L_2$  отсутствует, и  $A_1$  представляет собой фенил.

20. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где  $A_2$  представляет собой 1,2,3-триазилил,  $L_2$  отсутствует, и  $A_1$  представляет собой фенил.

21. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где

$L_3$  представляет собой  $-CO-$ ,  $A_1$  представляет собой фенил,  $L_2$  представляет собой  $-O-$ , и  $A_1$  представляет собой фенил, где каждое кольцо может быть незамещенным или нести по меньшей мере один заместитель, например 1-3 заместителя, выбранных из галогена,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $(C_{1-4})$ алкила,  $(C_{1-4})$ алкокси,  $(C_{1-4})$ алкил- $(C_{3-7})$ циклоалкила,  $(C_{3-7})$ циклоалкила,  $OH$ , бензила,  $-O$ -бензила, карбоксила, сложного карбоксиэфира, карбоксамида или моно $(C_{1-4})$ алкил- или ди $(C_{1-4})$ алкилкарбоксамида.

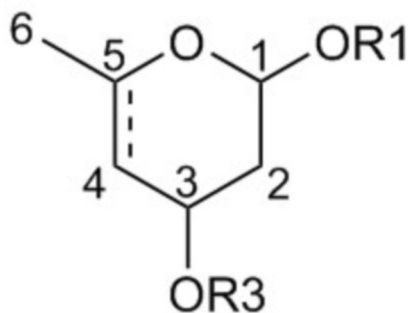
22. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-15, где группа  $-A_2-L_3-$  выбрана из



23. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-22, где фрагмент S сахара содержит концевой фрагмент S1 пиранозы, имеющий структуру главной цепи формулы (II),

A  
5  
2  
7  
4  
1  
8  
1  
0  
2  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
8  
1  
4  
7  
2  
3  
5  
A



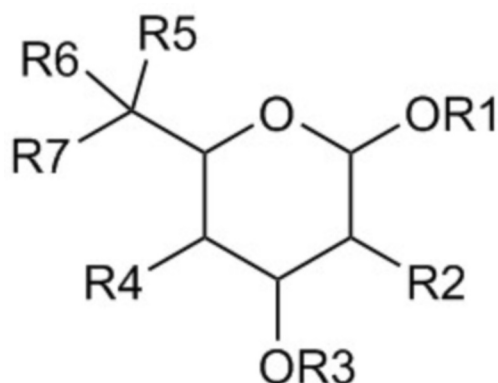
(II)

где 1, 2, 3, 4, 5 и 6 обозначают положения атомов С во фрагменте пиранозы, где  $\text{---}$  представляет собой одинарную связь, и  $\text{- - -}$  представляет собой одинарную или двойную связь,

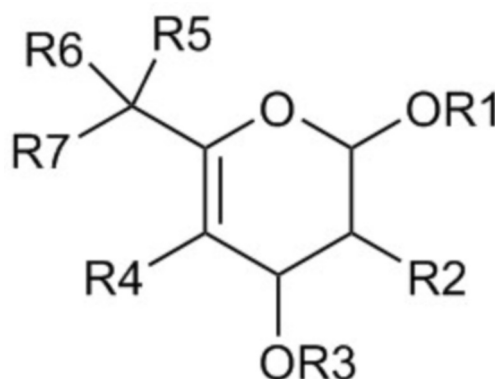
R1 и R3 представляют собой H или защитную группу, которая присоединена в положении 2, 4 или 6 к конъюгату формулы (I).

24. Конъюгат формулы (I) по п. 23, где концевой фрагмент S1 пиранозы выбран из производных глюкозы, галактозы, 4-дезоксиглюкозы и 4,5-дегидроглюкозы, где концевой фрагмент S1 пиранозы присоединен в положении 2, 4 или 6 к конъюгату формулы (I), или маннозы, присоединенной в положении 6.

25. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 23-24, где концевой фрагмент S1 пиранозы представлен формулой (IIIa) или (IIIb):



(IIIa)



(IIIb)

где R1 представляет собой H или защитную группу,

R2 представляет собой OR8, или NHR8, или участок присоединения к конъюгату формулы (I), где R8 представляет собой H или защитную группу,

R3 представляет собой H или защитную группу,

R4 представляет собой H, OR8, или NHR8, или участок присоединения к конъюгату формулы (I), где R8 представляет собой H или защитную группу,

или R1 и R2 и/или R3 и R4 вместе с атомами пиранозного кольца, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, например ацеталь,

R5 и R6 представляют собой H или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

R7 представляет собой OR8, или NHR8, или участок присоединения к конъюгату формулы (I), где R8 представляет собой H или защитную группу, и

где один из R2, R4 и R7 представляет собой участок присоединения к конъюгату формулы (I).

26. Конъюгат формулы (I) по п. 23 или 25, где R1 и R3 представляют собой H.

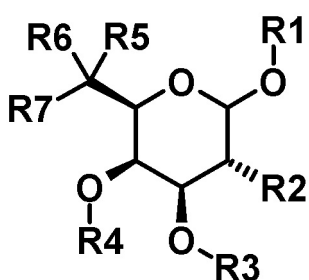
27. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 23, 25 или 26, где R2 представляет собой OR8 или участок присоединения к конъюгату формулы (I),

R4 представляет собой H, OR8 или участок присоединения к конъюгату формулы (I), и

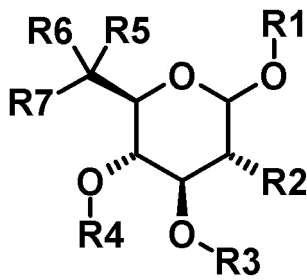
R7 представляет собой OR8 или участок присоединения к конъюгату формулы (I), и где R8 представляет собой H или защитную группу.

28. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 23-27, где положение 6 фрагмента S1 пиранозы, и в частности, R7 представляет собой участок присоединения к конъюгату формулы (I).

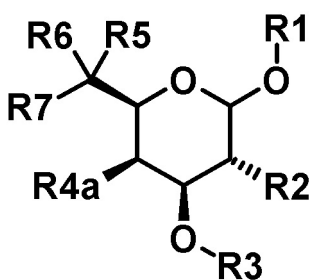
29. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 23-28, где фрагмент S1 пиранозы представлен формулой (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) или (IVe):



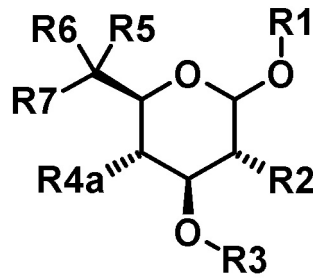
(IVa),



(IVb),

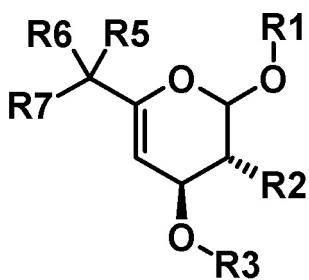


(IVc),



(IVd)

ИЛИ

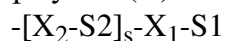


(IVe),

где R1, R2, R3, R5, R6 и R7 определены в любом из пп. 25-28, и где R4 представляет собой H, защитную группу или участок присоединения к конъюгату формулы (I),

или R4a представляет собой H или участок присоединения к конъюгату формулы (I).

30. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-29, где фрагмент S сахара представлен формулой (V):



(V),

где X<sub>1</sub> представляет собой связь или O, в частности, связь,

X<sub>2</sub> представляет собой связь, NH или O, в частности, связь,

S2 представляет собой моно- или дисахаридный фрагмент, в частности, содержащий

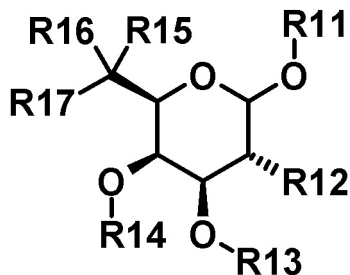
RU 2018147235 A

RU 2018147235 A

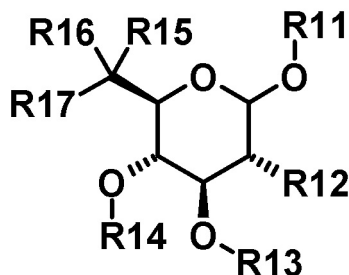
по меньшей мере один фрагмент гексозы или пентозы, более конкретно по меньшей мере один фрагмент пиранозы или фуранозы, и S1 представляет собой концевой фрагмент пиранозы, определенный в любом из пп. 23-28, и s равняется 0 или 1.

31. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-30, где фрагмент S2 сахара представляет собой фрагмент пиранозы, в частности, выбранный из производных глюкозы, галактозы, 4-дезоксиглюкозы и 4,5-дегидроглюкозы, или фрагмент фуранозы, в частности, выбранный из производных фруктозы.

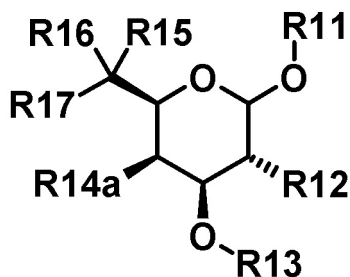
32. Конъюгат формулы (I) по п. 30 или 31, где фрагмент S2 сахара представлен формулой (VIa), (VIb), (VIc), (VIe) или (VIe):



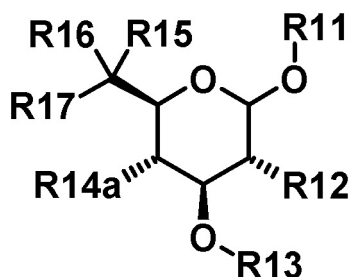
(VIa),



(VIb),

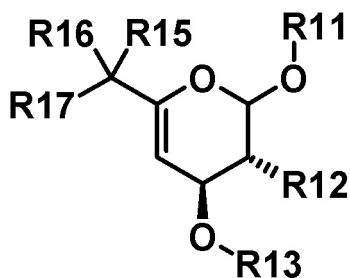


(VIc),



(VIe)

ИЛИ



(VIe),

где R11 представляет собой связь с X<sub>1</sub>,

R12 представляет собой OR<sub>8</sub>, или NHR<sub>8</sub>, или участок присоединения к X<sub>2</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой H или защитную группу,

R13 представляет собой H или защитную группу,

R14 представляет собой R<sub>8</sub> или участок присоединения к X<sub>2</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой H или защитную группу,

R14a представляет собой H или участок присоединения к X<sub>2</sub>,

R15 и R16 представляют собой H или вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

R17 представляет собой OR<sub>8</sub> или участок присоединения к X<sub>2</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой H или защитную группу,

или R11 и R12 и/или R13 и R14 вместе с атомами кольца, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, такую как ацеталь, и где один из R12, R14 и R17 представляет собой участок присоединения к X<sub>2</sub>.

33. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-32, который характеризуется аффинностью 10-500 нМ в отношении инсулиннезависимого переносчика глюкозы GluT1.

34. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-33, который обратимо связывается с инсулиннезависимым переносчиком глюкозы GluT1 в зависимости от концентрации глюкозы в окружающей среде.

35. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-34, где фрагмент S сахара содержит один концевой фрагмент сахара.

36. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-35 для применения в медицине, в частности в медицине человека.

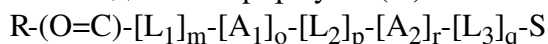
37. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-35 для применения в профилактике и/или лечении нарушений, связанных с, вызванных и/или сопровождающихся нарушением метаболизма глюкозы.

38. Конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-35 для применения в профилактике и/или лечении диабета, в частности, диабета 2 типа или диабета 1 типа.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат формулы (I) по любому из пп. 1-35 в качестве активного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

40. Способ профилактики и/или лечения нарушения, связанного с, вызванного и/или сопровождающегося нарушением метаболизма глюкозы, включающий введение конъюгата формулы (I) по любому из пп. 1-35 или композиции по п. 39 пациенту.

41. Соединение формулы (Ia):

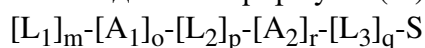


(Ia),

где L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, S, m, o, p, r и q определены в любом из пп. 1-35,

R представляет собой H, галоген, OH, O-алкил-, ангидридообразующую группу или другую группу, образующую активный сложный эфир, например сложный 4-нитрофениловый эфир, сукцинат или N-гидроксibenзотриазол, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

42. Соединение формулы (Ib):



(Ib),

где L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, S, m, o, p, r и q определены в любом из пп. 1-35,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.