



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

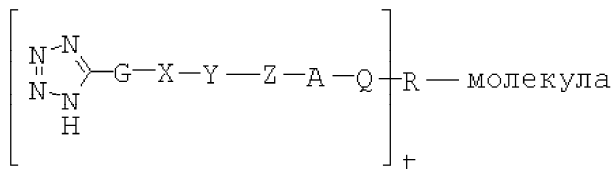
(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006144821/04**, **21.06.2005**(30) Конвенционный приоритет:
08.07.2004 DK PA 2004 01083
18.03.2005 EP 05102167.3(43) Дата публикации заявки: **20.08.2008 Бюл. № 23**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
08.02.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/052874 (21.06.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/005667 (19.01.2006)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-ПАТЕНТ", пат. пов. В.В.Дощечкиной(71) Заявитель(и):
НОВО НОРДИСК А/С (DK)(72) Автор(ы):
ДЕРВАЛЬД Флоренсио Сарагоса (DK),
СЬЕДТ Кристине Бруун (DK),
ХАНСЕН Томас Крусе (DK),
МАДСЕН Кьелд (DK)(54) **ПРОЛОНГИРУЮЩИЕ МЕТКИ ПОЛИПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ТЕТРАЗОЛЬНУЮ ГРУППИРОВКУ**

(57) Формула изобретения

1. Способ увеличения периода полужизни молекулы в плазме, включающий ковалентное связывание данной молекулы с биоизостером гетероциклической карбоновой кислоты.

2. Способ увеличения периода полужизни молекулы в плазме, включающий ковалентное связывание данной молекулы с ЧН-тетразолом.

3. Способ увеличения периода полужизни молекулы в плазме, включающий превращение указанной молекулы в соединение общей формулы (I)



(I)

где G, X и Y независимо представляют собой
связь, -S-, -O-, -NH-, -(CH₂)₁₋₁₅- или

арилен, возможно замещенный одним или более чем одним алкилом, амино, циклоалкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, нитро, низшим алкокси, гидроксидом, MeCONH-, алканоилом или циано, либо гетероарилен, возможно замещенный одним или более чем одним алкилом, амино, циклоалкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, нитро, низшим алкокси, гидроксидом, MeCONH-, алканоилом или циано, и

Z представляет собой связь или

$-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-(OCH_2CH_2)_n-$, $-(CF_2)_n-$, $-O-CH_2-(CF_2)_n-$, $-S-CH_2-(CF_2)_n-$, где n равно 1-40, и

A представляет собой

$-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(C=O)NH-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-C(=O)-$, $-(CH_2)_{1-5}-$, $-O-(CH_2)_{1-5}-$ или $-O-(CH_2)_{1-5}-C(=O)-$, и

Q представляет собой связь или

$-[NH-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)]_q-$, либо

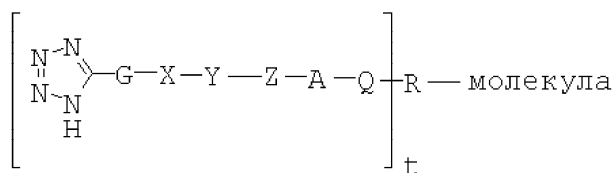
$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)-$, либо

$-S-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)-$, где E представляет собой связь, O, S или NH, а m , p и q независимо равны 1-40, и

R представляет собой связь или полирадикал, такой как $[-NH(CH_2)_4CH(NH)-C(=O)-]_{1-5}$, и t равно 1-40, и

термин «молекула» относится к соединению, содержащему аминогруппу или меркаптогруппу, к которой группа A или Q может быть ковалентно присоединена.

4. Соединение общей формулы (I)



(I)

где G, X и Y независимо представляют собой

связь, $-S-$, $-O-$, $-NH-$, $-(CH_2)_{1-10}-$ или

арилен, возможно замещенный одним или более чем одним алкилом, амина, циклоалкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, нитро, низшим алкокси, гидроксидом, метанамидом, алканойлом или циано, либо

гетероарилен, возможно замещенный одним или более чем одним алкилом, амина, циклоалкилом, арилом, гетероарилом, галогеном, нитро, низшим алкокси, гидроксидом, метанамидом, алканойлом или циано, и

Z представляет собой связь или

$-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-(OCH_2CH_2)_n-$, $-(CF_2)_n-$, $-O-CH_2-(CF_2)_n-$, $-S-CH_2-(CF_2)_n-$, где n равно 1-40, и

A представляет собой

$-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(C=O)NH-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-C(=O)-$, $-(CH_2)_{1-5}-$, $-O-(CH_2)_{1-5}-$ или $-O-(CH_2)_{1-5}-C(=O)-$, и

Q представляет собой связь или

$-[NH-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)]_q-$, либо

$-O-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)-$, либо

$-S-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_p-E-C(=O)-$, где E представляет собой связь, O, S или NH, а m , p и q независимо равны 1-40, и

R представляет собой связь или полирадикал, такой как $[-NH(CH_2)_4CH(NH)-C(=O)-]_{1-5}$, и t равно 1-40, и

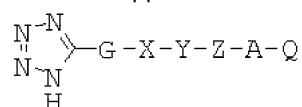
термин «молекула» относится к соединению, содержащему аминогруппу или меркаптогруппу, к которой группа A или Q может быть ковалентно присоединена.

5. Соединение по п.4, где G, X и Y все представляют собой связь.

6. Соединение по п.4, где G, X и Y все выбраны из $-(CH_2)_{1-10}-$.

7. Соединение по п.4, где t равно 1.

8. Соединение по п.7, где



представляет собой 16-(5-тетразолил)гексадеканоил, 4-[N-(16-{5-тетразолил}гексадеканоил)сульфамоил]бутирил, 2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)(гексадеканоиламино)этокси)этокси)ацетил) или [2-(2-{2-(2-

карбамоилметоксиэтокси)этилкарбамоил]метокси}этокси)этил]амид 16-(1Н-тетразол-5-ил)гексадекановой кислоты.

9. Соединение по п.4, где молекула ковалентно связана с R через ε-аминогруппу остатка лизина.

10. Соединение по п.4, где молекула ковалентно связана с R через тиоловую группу остатка цистеина.

11. Соединение по п.4, где молекула представляет собой терапевтический агент.

12. Соединение по п.11, где терапевтический агент представляет собой биополимер.

13. Соединение по п.11, где терапевтический агент представляет собой полипептид.

14. Соединение по п.11, где терапевтический агент представляет собой низкомолекулярное лекарство.

15. Соединение по п.13, где полипептид представляет собой инсулинотропный пептид.

16. Соединение по п.15, где полипептид представляет собой GLP-1(7-37) или его вариант.

17. Соединение по п.15, где полипептид представляет собой GLP-1(7-37) или его аналог.

18. Соединение по любому из пп.16 и 17, где указанный полипептид содержит аминокислотную последовательность формулы (IV):

Хаа₇-Хаа₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Хаа₁₆-Ser-Хаа₁₈-Хаа₁₉-Хаа₂₀-Glu-Хаа₂₂-Хаа₂₃-Ala-Хаа₂₅-Хаа₂₆-Хаа₂₇-Phe-Ile-Хаа₃₀-Trp-Leu-Хаа₃₃-Хаа₃₄-Хаа₃₅-Хаа₃₆-Хаа₃₇-Хаа₃₈-Хаа₃₉-Хаа₄₀-Хаа₄₁-Хаа₄₂-Хаа₄₃-Хаа₄₄-Хаа₄₅-Хаа₄₆
формула (III) (SEQ ID No:3)

где Хаа₇ представляет собой L-гистидин, D-гистидин, дезамино-гистидин, 2-амино-3-(2-аминоимидазол-4-ил)пропионовую кислоту, β-гидрокси-гистидин, гомогистидин, N^α-ацетил-гистидин, α-фторметил-гистидин, α-метил-гистидин, 3-пиридилаланин, 2-пиридилаланин или 4-пиридилаланин;

Хаа₈ представляет собой Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Lys, Aib, 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклобутанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклопентанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогептанкарбоновую кислоту или 1-аминоциклооктанкарбоновую кислоту;

Хаа₁₆ представляет собой Val или Leu;

Хаа₁₈ представляет собой Ser, Lys или Arg;

Хаа₁₉ представляет собой Tyr или Gln;

Хаа₂₀ представляет собой Leu или Met;

Хаа₂₂ представляет собой Gly, Glu или Aib;

Хаа₂₃ представляет собой Gln, Glu, Lys или Arg;

Хаа₂₅ представляет собой Ala или Val;

Хаа₂₆ представляет собой Lys, Glu или Arg;

Хаа₂₇ представляет собой Glu или Leu;

Хаа₃₀ представляет собой Ala, Glu или Arg;

Хаа₃₃ представляет собой Val или Lys;

Хаа₃₄ представляет собой Lys, Glu, Asn или Arg;

Хаа₃₅ представляет собой Gly или Aib;

Хаа₃₆ представляет собой Arg, Gly или Lys;

Хаа₃₇ представляет собой Gly, Ala, Glu, Pro, Lys, амид или отсутствует;

Хаа₃₈ представляет собой Lys, Ser, амид или отсутствует;

Хаа₃₉ представляет собой Ser, Lys, амид или отсутствует;

Хаа₄₀ представляет собой Gly, амид или отсутствует;

Хаа₄₁ представляет собой Ala, амид или отсутствует;

Хаа₄₂ представляет собой Pro, амид или отсутствует;

Хаа₄₃ представляет собой Pro, амид или отсутствует;

Хаа₄₄ представляет собой Pro, амид или отсутствует;

Хаа₄₅ представляет собой Ser, амид или отсутствует;

Хаа₄₆ представляет собой амид или отсутствует;

при условии, что, если Хаа₃₈, Хаа₃₉, Хаа₄₀, Хаа₄₁, Хаа₄₂, Хаа₄₃, Хаа₄₄, Хаа₄₅ или Хаа₄₆ отсутствует, тогда каждый аминокислотный остаток справа также отсутствует.

19. Соединение по п.18, где указанный полипептид содержит аминокислотную последовательность формулы (V):

Хаа₇-Хаа₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Хаа₁₈-Tyr-Leu-Glu-Хаа₂₂-Хаа₂₃-Ala-Ala-Хаа₂₆-Glu-Phe-Ile-Хаа₃₀-Trp-Leu-Val-Хаа₃₄-Хаа₃₅-Хаа₃₆-Хаа₃₇-Хаа₃₈

формула (IV) (SEQ ID No: 4)

где Хаа₇ представляет собой L-гистидин, D-гистидин, дезамино-гистидин, 2-аминогистидин, β-гидрокси-гистидин, гомогистидин, N^α-ацетил-гистидин, α-фторметил-гистидин, α-метил-гистидин, 3-пиридилаланин, 2-пиридилаланин или 4-пиридилаланин;

Хаа₈ представляет собой Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Lys, Aib, 1-аминоциклопропанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклобутанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклопентанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, 1-аминоциклогептанкарбоновую кислоту или 1-аминоциклооктанкарбоновую кислоту;

Хаа₁₈ представляет собой Ser, Lys или Arg;

Хаа₂₂ представляет собой Gly, Glu или Aib;

Хаа₂₃ представляет собой Gln, Glu, Lys или Arg;

Хаа₂₆ представляет собой Lys, Glu или Arg;

Хаа₃₀ представляет собой Ala, Glu или Arg;

Хаа₃₄ представляет собой Lys, Glu или Arg;

Хаа₃₅ представляет собой Gly или Aib;

Хаа₃₆ представляет собой Arg или Lys;

Хаа₃₇ представляет собой Gly, Ala, Glu или Lys;

Хаа₃₈ представляет собой Lys, амид или отсутствует.

20. Соединение по п.17, где указанный полипептид выбран из GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), GLP-1(7-36)-амида, GLP-1(7-37), GLP-1(7-38), GLP-1(7-39), GLP-1(7-40), GLP-1(7-41) или их аналогов.

21. Соединение по п.17, где указанный полипептид содержит не более чем пятнадцать аминокислотных остатков, которые заменены, добавлены или делегированы по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID No.1), либо не более чем десять аминокислотных остатков, которые заменены, добавлены или делегированы по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID No.1).

22. Соединение по п.21, где указанный полипептид содержит не более чем шесть аминокислотных остатков, которые заменены, добавлены или делегированы по сравнению с GLP-1(7-37) (SEQ ID No.1).

23. Соединение по любому из пп.21 и 22, где указанный полипептид содержит не более чем 4 аминокислотных остатка, которые не кодируются генетическим кодом.

24. Соединение по п.17, где указанный полипептид представляет собой DPP-IV-защищенный инсулилотропный пептид.

25. Соединение по п.17, где указанный полипептид содержит остаток Aib в положении 8.

26. Соединение по п.17, где аминокислотный остаток в положении 7 указанного полипептида выбран из группы, состоящей из D-гистидина, дезамино-гистидина, 2-амино-3-(2-аминоимидазол-4-ил)пропионовой кислоты, β-гидрокси-гистидина, гомогистидина, N^α-ацетил-гистидина, α-фторметил-гистидина, α-метил-гистидина, 3-пиридилаланина, пиридилаланина и 4-пиридилаланина.

27. Соединение по п.17, где указанный полипептид выбран из группы, состоящей Arg³⁴GLP-1(7-37), Lys³⁸Arg^{26,34}GLP-1(7-38), Lys³⁸Arg^{26,34}GLP-1(7-38)-OH, Lys³⁶Arg^{26,34}GLP-1(7-36), Aib^{8,22,35}GLP-1(7-37), Aib^{8,35}GLP-1(7-37), Aib^{8,22}GLP-1(7-37), Aib^{8,22,35}Arg^{26,34}Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,35}Arg^{26,34}Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22}Arg^{26,34}Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22,35}Arg^{26,34}Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,35}Arg^{26,34}Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22}Arg²⁶Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,35}Arg²⁶Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22}Arg²⁶Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22,35}Arg³⁴Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,35}Arg³⁴Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22}Arg³⁴Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22,35}Ala³⁷Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,35}Ala³⁷Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22}Ala³⁷Lys³⁸GLP-1(7-38), Aib^{8,22,35}Lys³⁷GLP-1(7-37), Aib^{8,35}Lys³⁷GLP-1(7-37) и Aib^{8,22}Lys³⁷GLP-1(7-38).

28. Соединение по п.17, где указанный полипептид присоединен к R через аминокислотный остаток в положении 23, 26, 34, 36 или 38 относительно аминокислотной

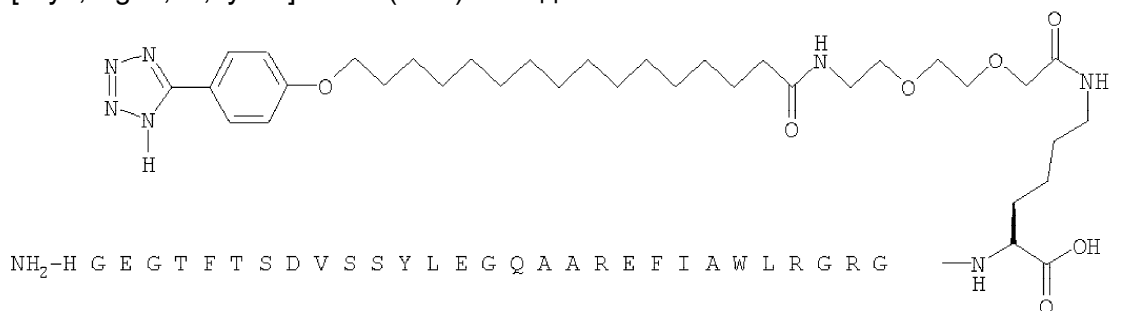
последовательности SEQ ID No:1.

29. Соединение по п.13, где указанный полипептид представляет собой exendin-4 или его аналог.

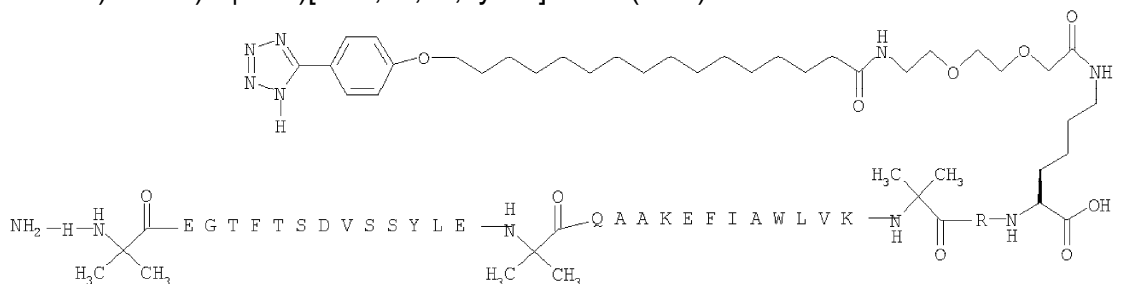
30. Соединение по п.29, где указанный полипептид представляет собой аналог exendin-4, содержащий не более чем двенадцать аминокислотных остатков, которые заменены, добавлены или делегированы по сравнению с exendin-4(1-39) (SEQ ID No.2), либо не более чем восемь аминокислотных остатков, которые заменены, добавлены или делегированы по сравнению с exendin-4(1-39) (SEQ ID No.2).

31. Соединение по любому из пп.13, 15 или 30, где указанный полипептид представляет собой ZP-10, то есть HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK-амид (SEQ ID No.5).

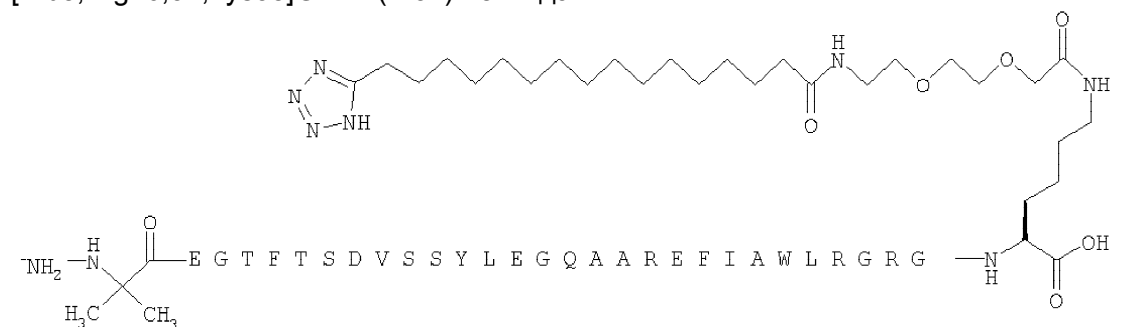
32. Соединение по п.4, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из
N-ε-26-(16-[5-тетразолил]гексадеканойл)Arg³⁴GLP-1-(7-37),
Gly⁸,Arg^{26,34}GLP-1(7-37)Lys(16-(5-тетразолил)гексадеканойл),
Gly⁸,Arg^{26,34}GLP-1(7-37)Lys{4-[N-(16-{5-тетразолил}гексадеканойл)-сульфамоил]бутирил},
N-ε-26-{4-[N-(16-{5-тетразолил}гексадеканойл)сульфамоил]-бутирил}Arg³⁴GLP-1(7-37),
N-ε-37-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)(гексадеканойламино)этокси)-
этокси)ацетил))Aib^{8,22,35}Lys³⁷GLP-1-(7-37),
Gly⁸,Glu^{22,23,30}Arg^{18,26,34}GLP-1(7-37)Lys(16-(1H-тетразол-5-ил)гексадекановой кислоты [2-
(2-{[2-(2-карбамоилметоксиэтокси)этил-карбамоил]метокси}-этокси)этил]амид)-NH₂, и
Gly⁸Arg^{26,34}GLP-1(7-37)Lys(4-(4-(4-(4-(5-тетразолил)фенил)фенил)-фенокси)бутирил),
N-ε³⁸-(2-(2-(2-(16-(4-(5-тетразолил)фенокси)гексадеканойл)этокси)-этокси)ацетил)
[Gly⁸,Arg^{26,34},Lys³⁸]GLP-1 (7-37) пептида



N-ε-37-(2-(2-(2-(16-(4-(5-тетразолил)фенокси)гексадеканойл)-
этокси)этокси)ацетил)[Aib^{8,22,35},Lys³⁷]GLP-1(7-37)

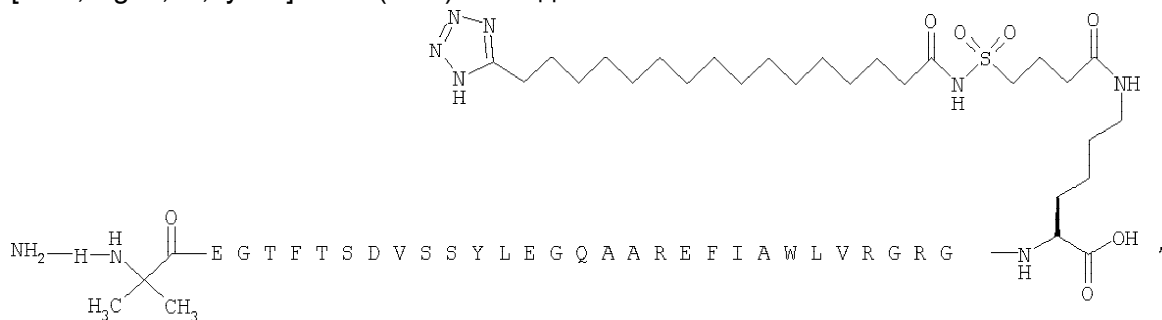


N^{ε38}-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканойл)этокси)этокси)ацетил)
[Aib⁸,Arg^{26,34},Lys³⁸]GLP-1(7-37) пептида

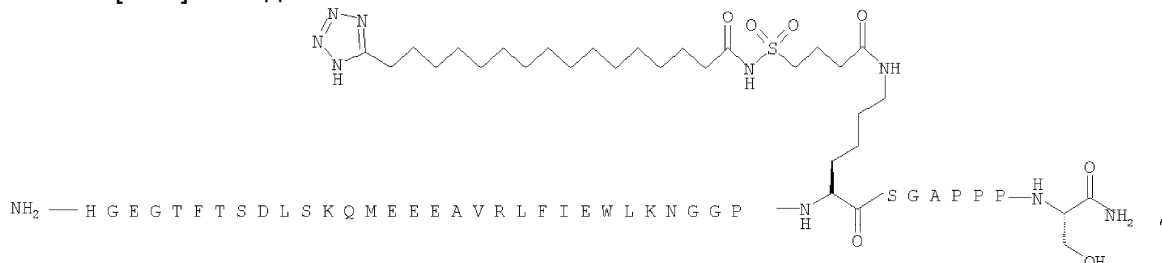


N^{ε38}-(4-(N-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканойл)сульфамоил)бутирил)

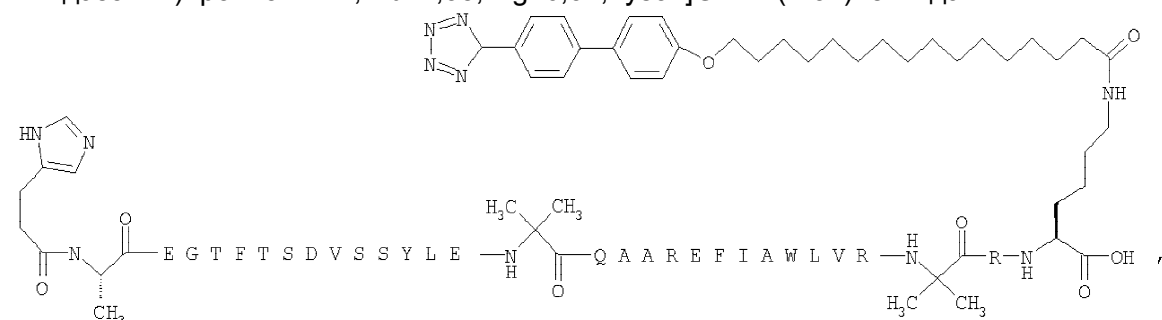
[Aib8,Arg26,34,Lys38]GLP-1(7-37) пептида



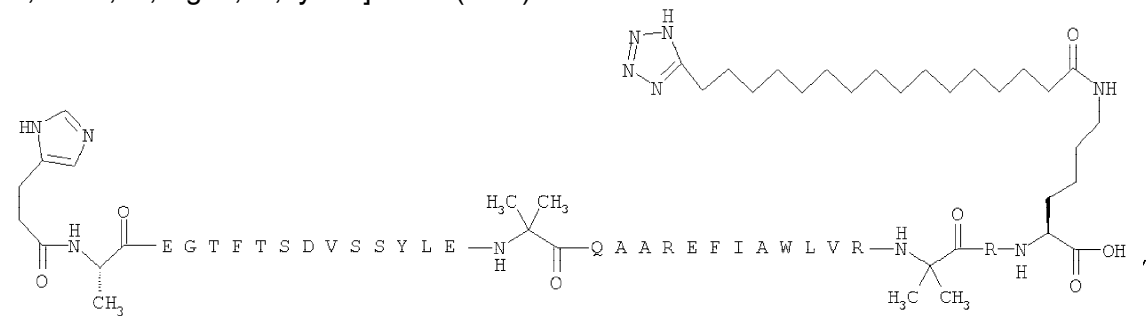
N-эпсилон-32-(4-[N-(16-{5-тетразолил}гексадеканоил)сульфамоил]-бутирил)-[Lys32] Exendin[1-39]пептида



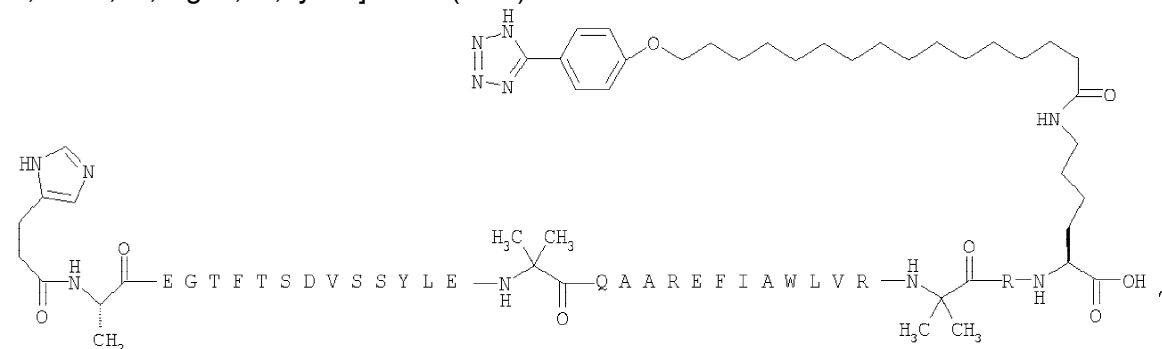
N-эпсилон-37-(16-(4'-(тетразол-5-ил)дифенил)-4-илокси)гексадеканоил [3-(4-имидазолил)пропионил-7,Aib22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37)пептида



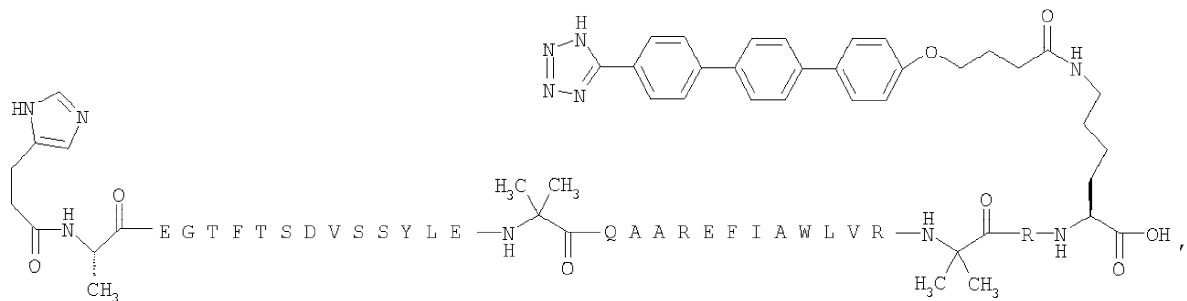
N-эпсилон-37-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоил)[3-(4-имидазолил)пропионил-7,Aib22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37)



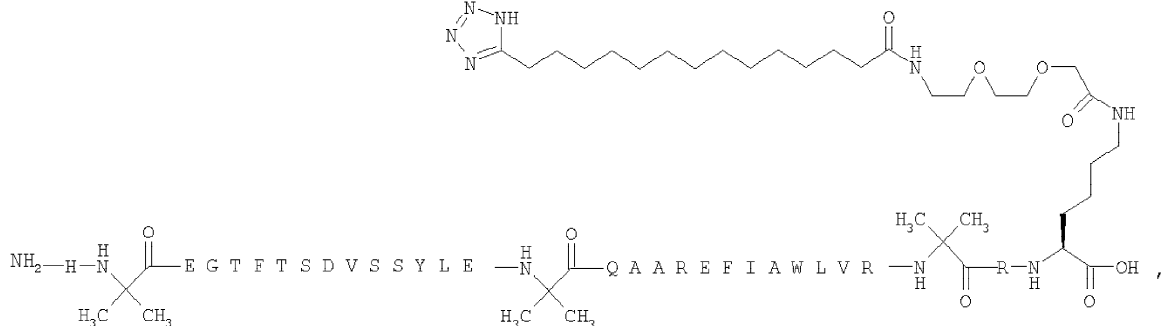
N-эпсилон-37-(16-(4-(тетразол-5-ил)фенокси)гексадеканоил)[3-(4-имидазолил)пропионил-7,Aib22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37)



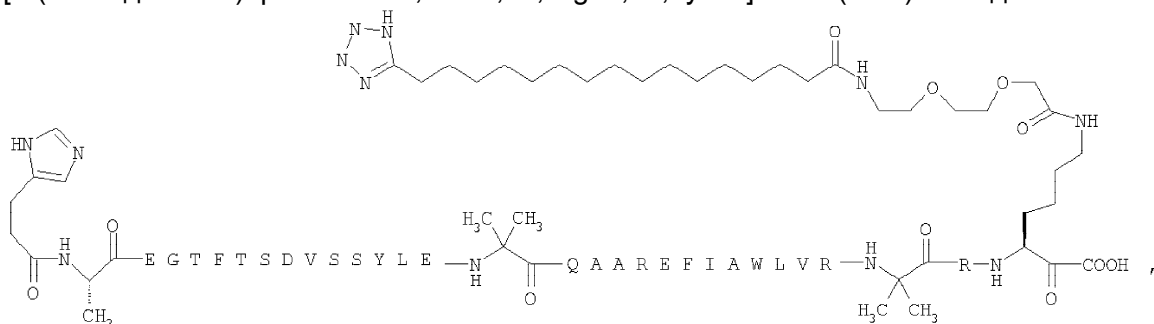
N-эпсилон-37-(4-(4-(тетразол-5-ил)[1,1',4',1'']терфенил-4"илокси)бутироил)[3-(4-имидазолил)пропионил-7,Aib22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37)



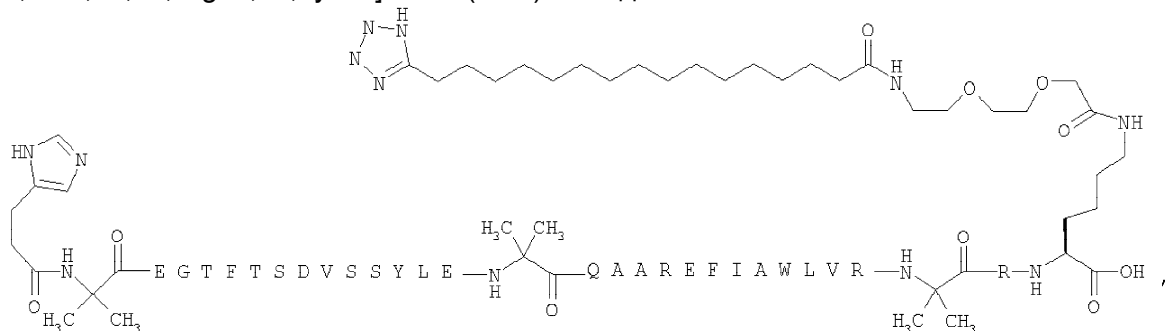
N-эпсилон-37-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоил)-амино)этоксид)этоксид)ацетил)
[Aib8,22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37)



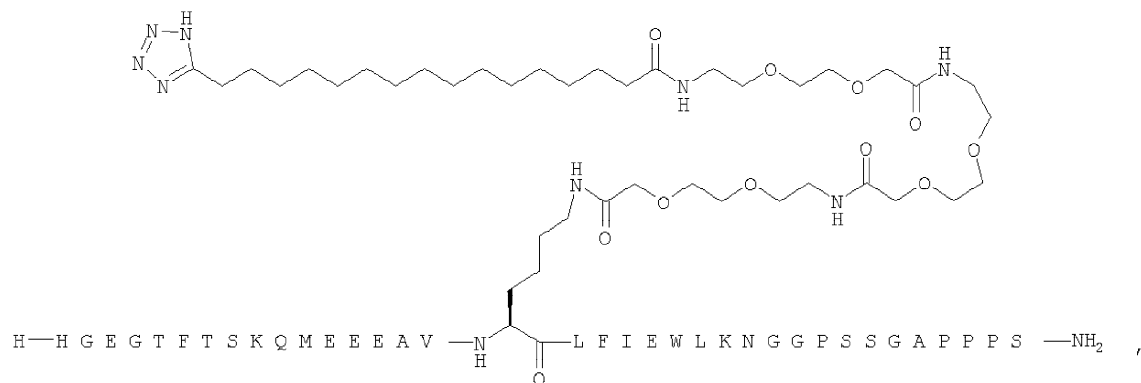
N-эпсилон-37-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоиламино)этоксид)этоксид)ацетил))
[3-(4-имидазолил)пропионил-7,Aib22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37) пептида



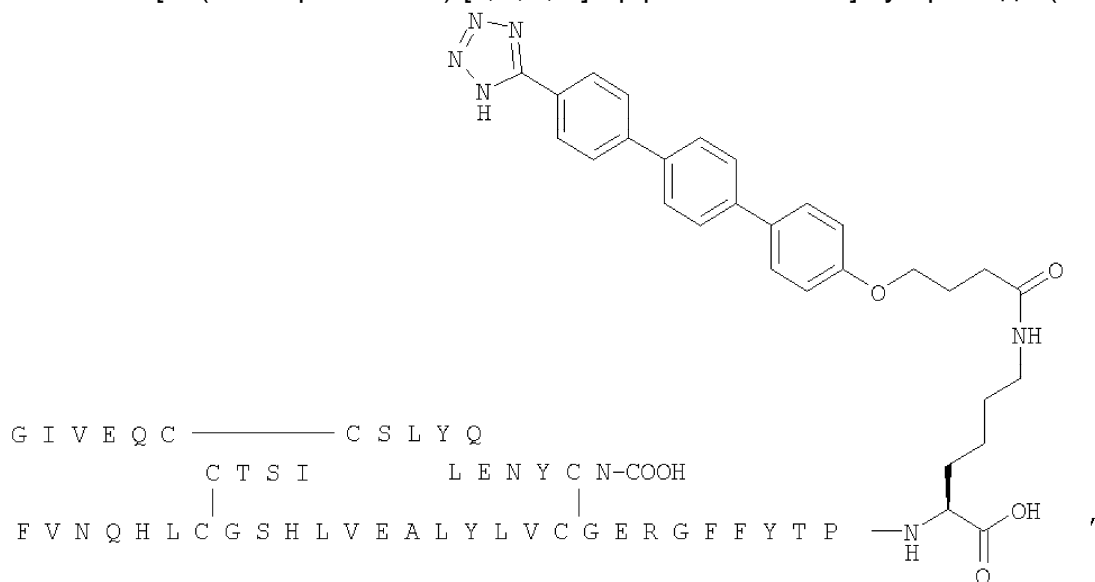
N-эпсилон-37-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоил)амино)этоксид)этоксид)ацетил)) [3-(4-имидазолил)пропионил-
7,Aib8,22,35,Arg26,34,Lys37]GLP-1(7-37) пептида



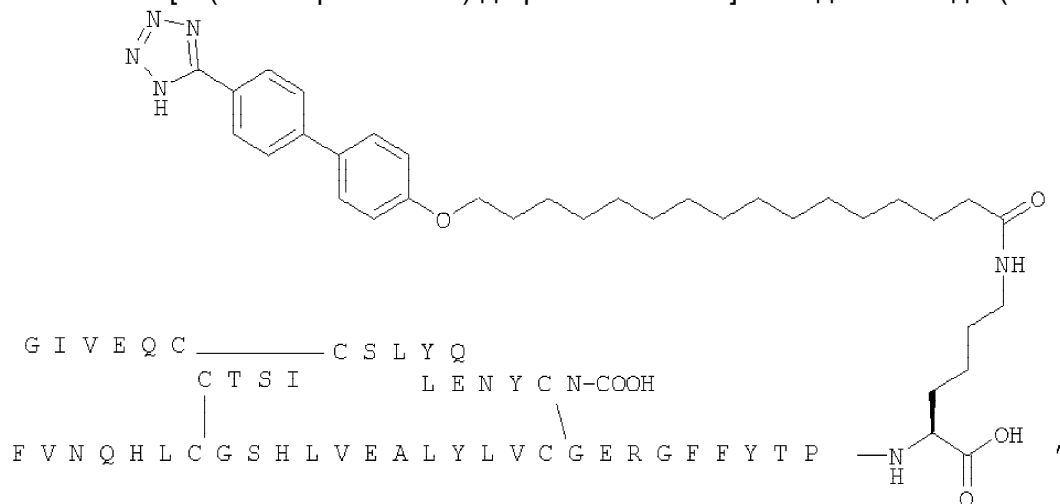
N-эпсилон-20-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоиламино)этоксид)этоксид)ацетиламино)этоксид)этоксид)ацетиламино)этоксид)это
кси)ацетил)[Lys20]Exendin-4(1-39)амид



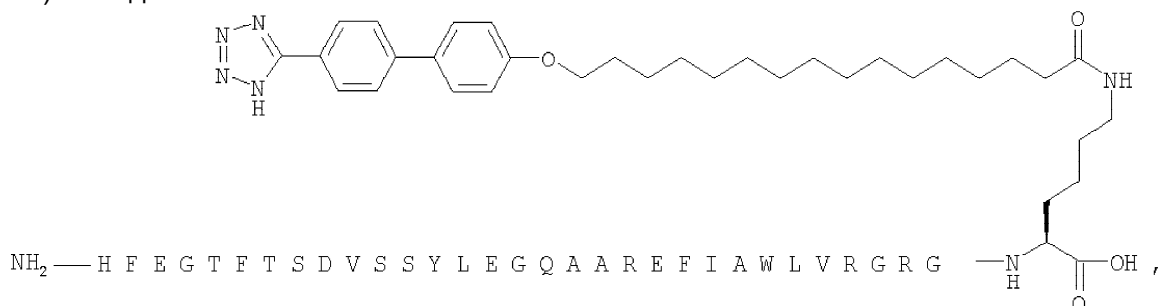
N^{εB29}-(16-2H-тетразол-5-ил-гексадеканоил)гамма-Glu-дез(B30)человеческого инсулина,
N^{B29}_ε-4-[4"-(1H-тетразол-5-ил)-[1,1';4',1"]терфенил-4-илокси]-бутироил-дез(B30)инсулина



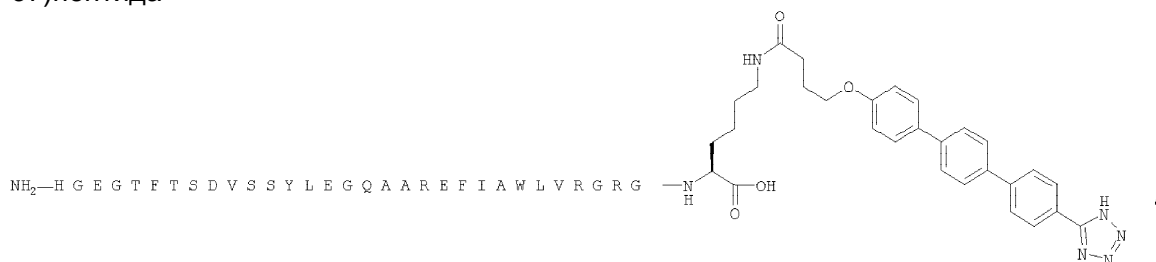
N^{B29}_ε-16-[4'-(-1H-тетразол-5-ил)-дифенил-4-илокси]-гексадеканоил-дез(B30)инсулина



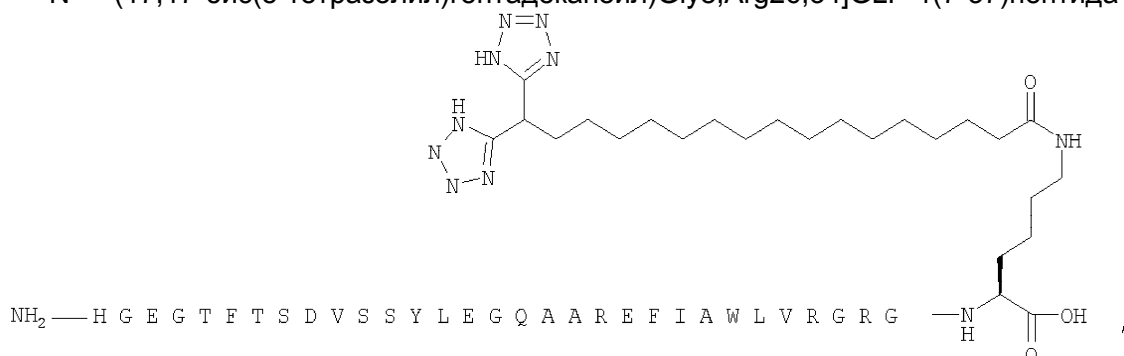
N^{ε37}-16-(4-(4-(5-тетразолил)фенил)фенилокси)гексадеканоил)-[Gly8,Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



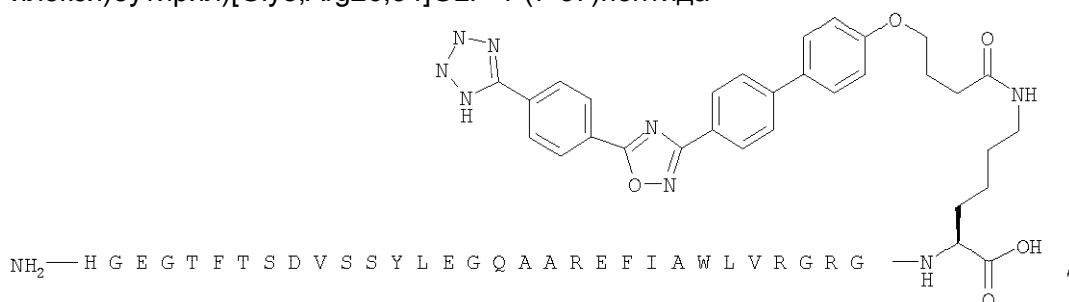
$N^{\epsilon 37}$ -(4-(4-(4-(4-(5-тетразолил)фенил)фенил)фенокси)бутирил)[Gly8,Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



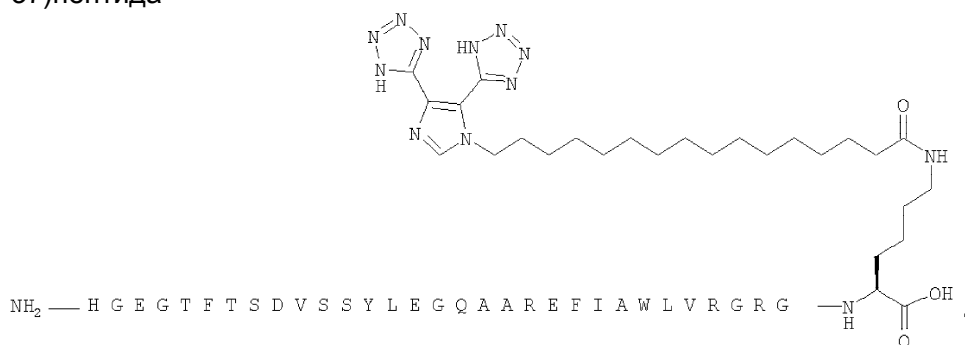
$N^{\epsilon 37}$ -(17,17-бис(5-тетразолил)гептадеканоил)Gly8,Arg26,34]GLP-1(7-37)пептида



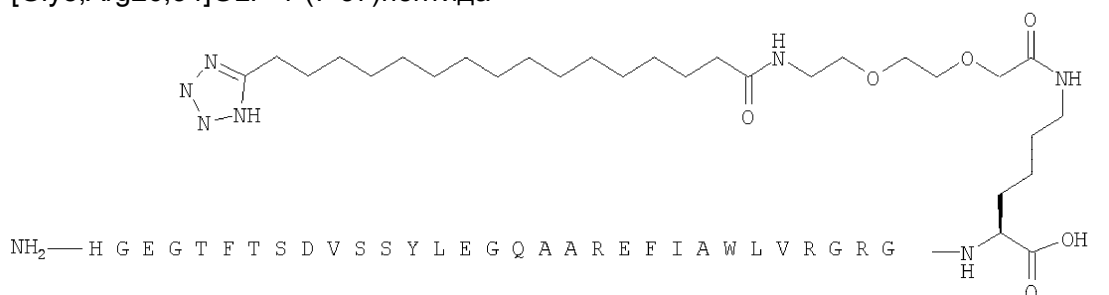
$N^{\epsilon 37}$ -(4-(4'-{5-[4-(5-тетразолил)фенил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}дифенил-4-илокси)бутирил)[Gly8,Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



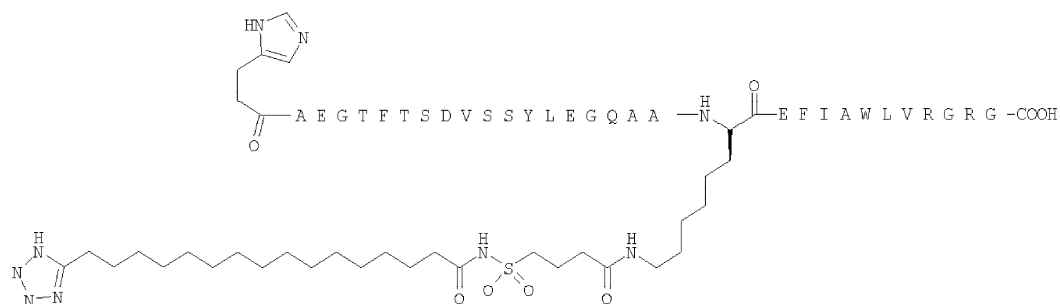
$N^{\epsilon 37}$ -(16-(4,5-бис(5-тетразолил)имидазол-1-ил)гексадеканоил)[Gly8,Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



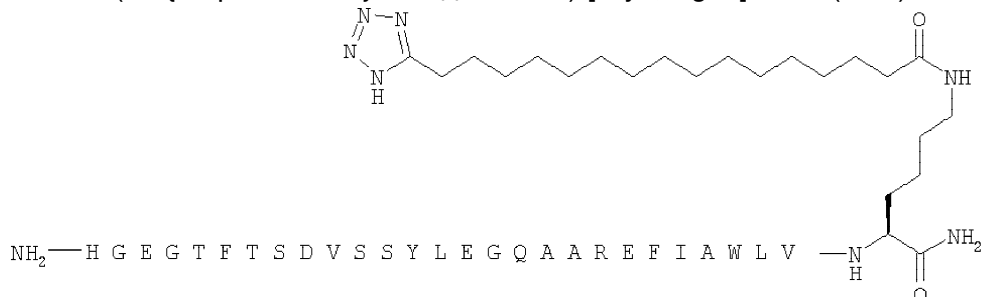
$N^{\epsilon 37}$ -(2-(2-(16-(5-тетразолил)гексадеканоиламино)этокс)этокс)ацетил)[Gly8,Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



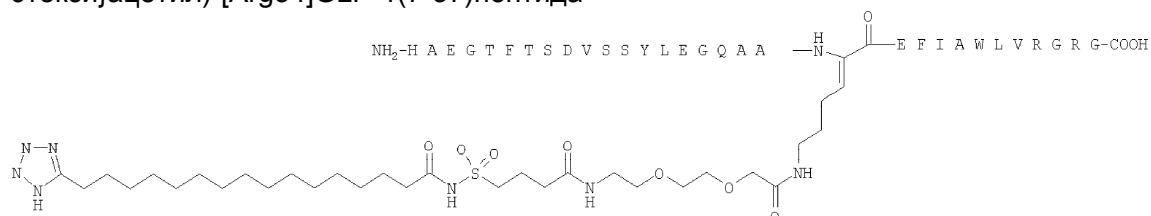
$N^{\epsilon 26}$ -(4-{16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил}бутирил)[(3-(4-имидазолил)пропионил-7,Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



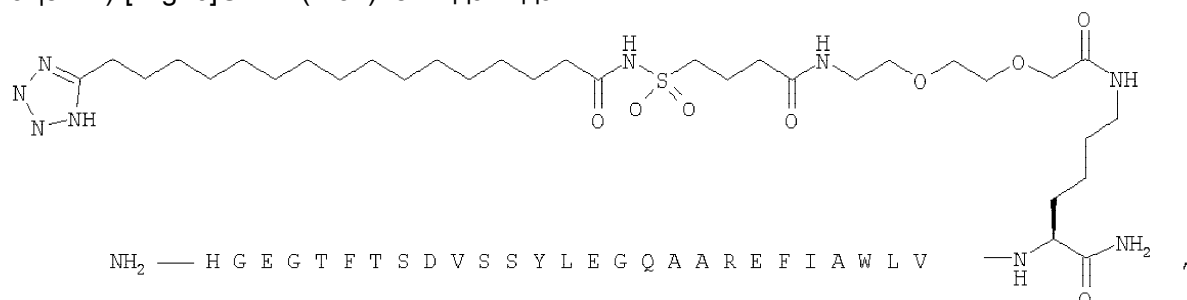
$N^{\epsilon 34}$ -(16-{тетразол-5-ил}гексадеканоил)-[Gly8,Arg26]GLP-1(7-34)пептидамида



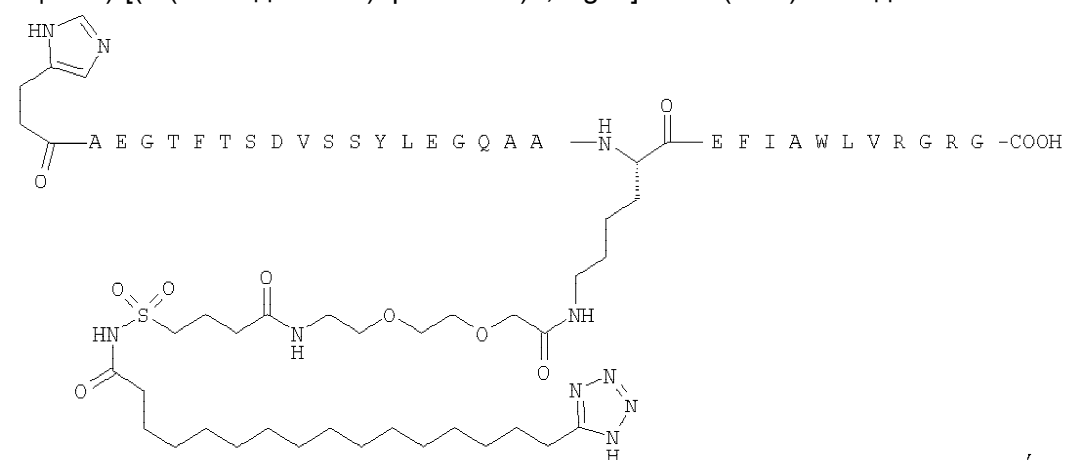
$N^{\epsilon 26}$ -((2-[2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутириламино)этокси]этокси}ацетил)-[Arg34]GLP-1(7-37)пептида



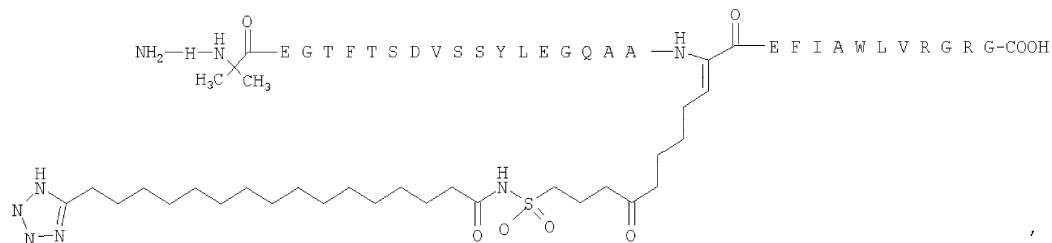
$N^{\epsilon 34}$ -((2-[2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутириламино)этокси]этокси}ацетил)-[Arg26]GLP-1(7-34)пептидамида



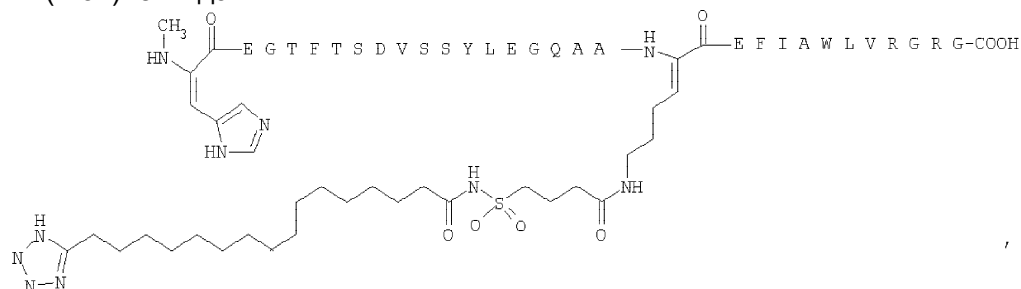
$N^{\epsilon 26}$ -((2-[2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутириламино)этокси]этокси}ацетил)-[(3-(4-имидазолил)пропионил)7,Arg34]GLP-1(7-37)пептида



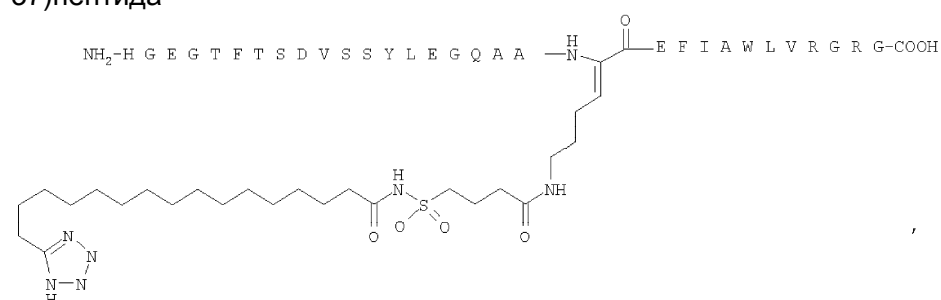
$N^{\epsilon 26}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



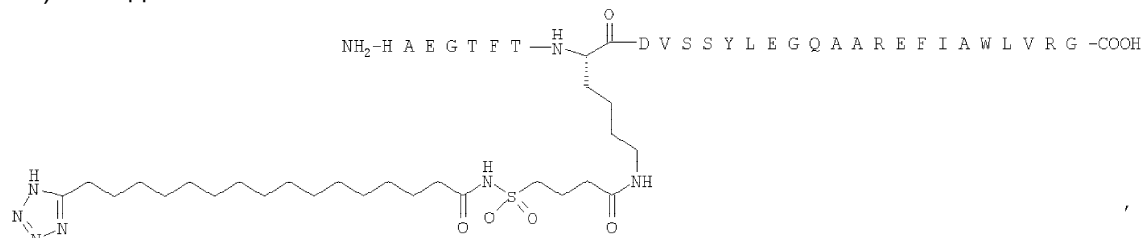
$N^{\alpha 7}(\text{Me})N^{\epsilon 26}$ -(4-(16-(тетразол-6-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



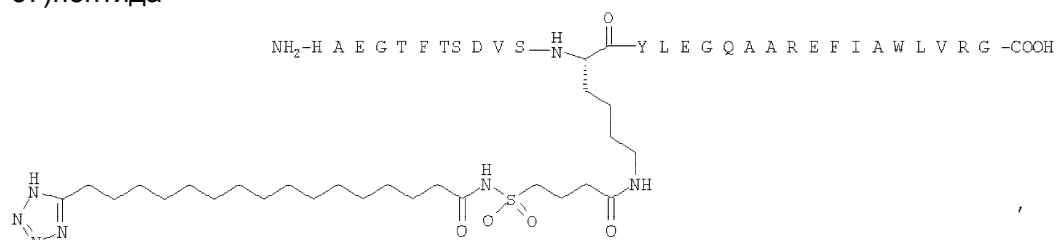
$N^{\epsilon 26}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Gly8,Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



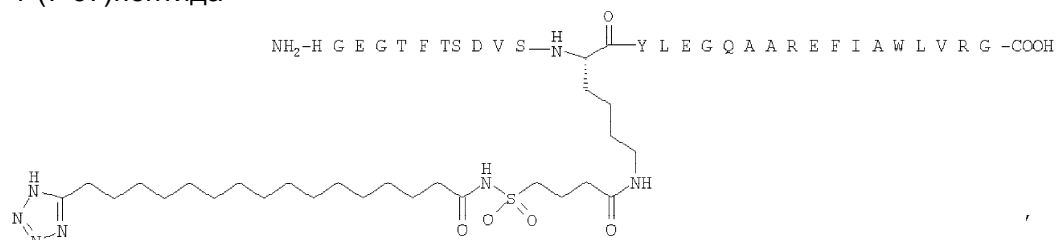
$N^{\epsilon 14}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Lys14;Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



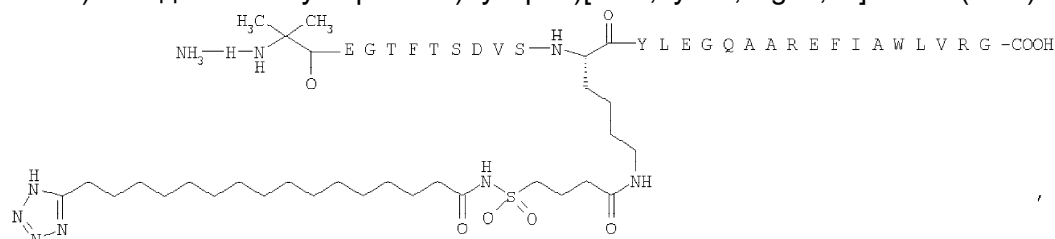
$N^{\epsilon 18}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Lys18;Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



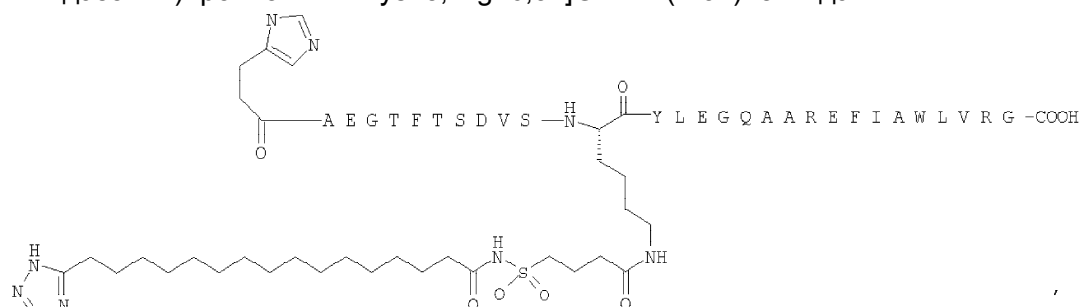
$N^{\epsilon 18}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамоил)бутирил)-[Gly8;Lys18;Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



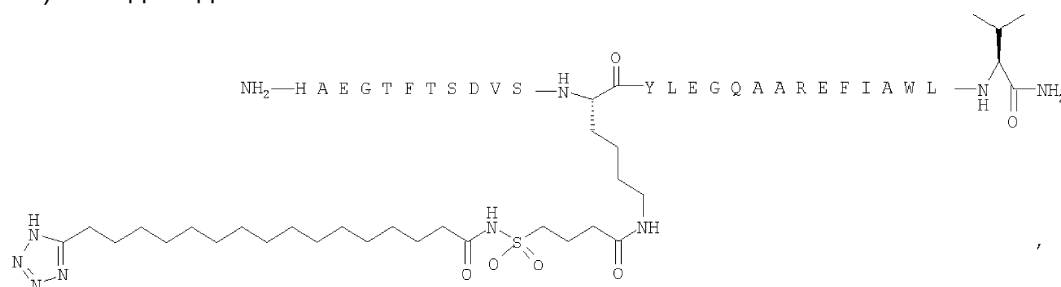
$N^{\epsilon 18}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)[Aib8,Lys18;Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



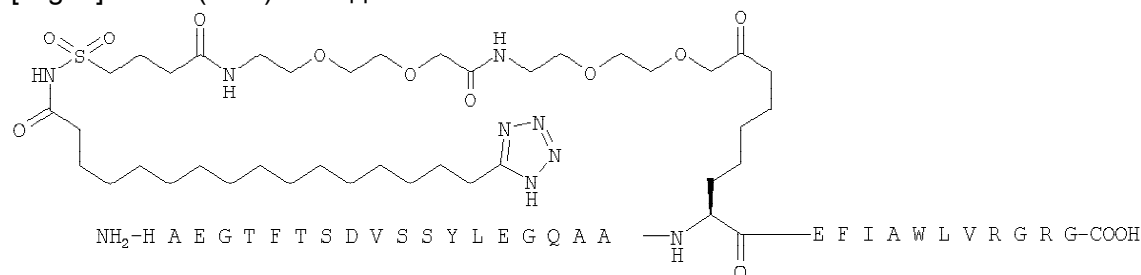
$N^{\epsilon 18}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)[3-(4-имидазолил)пропионил-7-Lys18;Arg26,34]GLP-1-(7-37)пептида



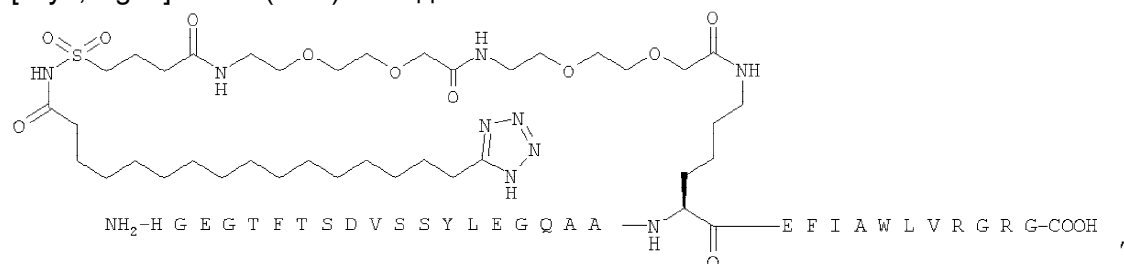
$N^{\epsilon 18}$ -(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)[Lys18;Arg26]GLP-1-(7-33)пептидамида



$N^{\epsilon 26}$ -((2-(2-(2-(2-(2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)этоксид)этоксид)ацетиламино)этоксид)этоксид)ацетил)-[Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



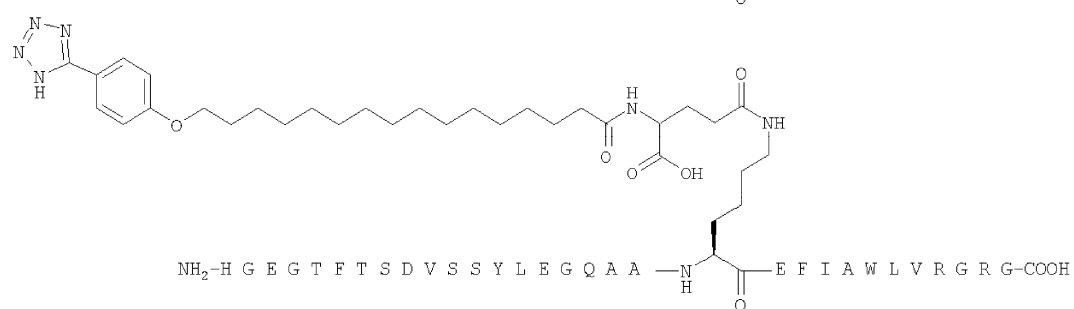
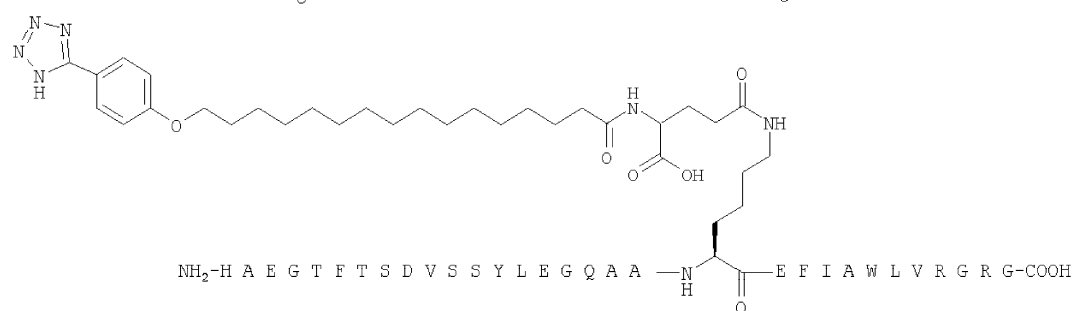
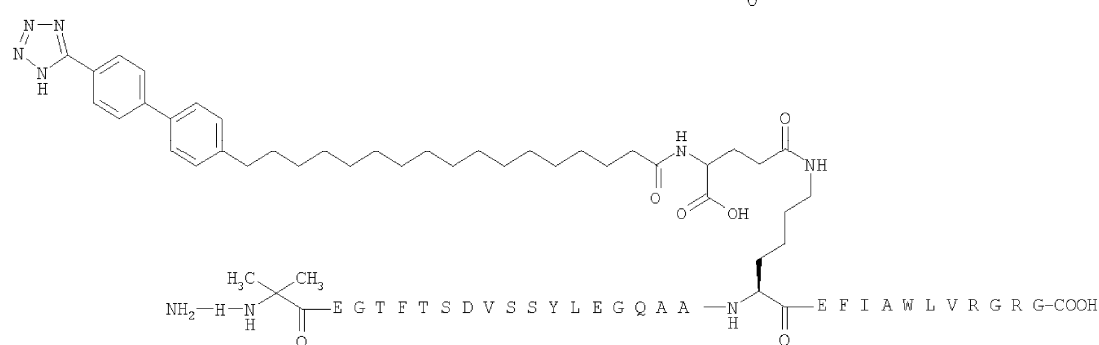
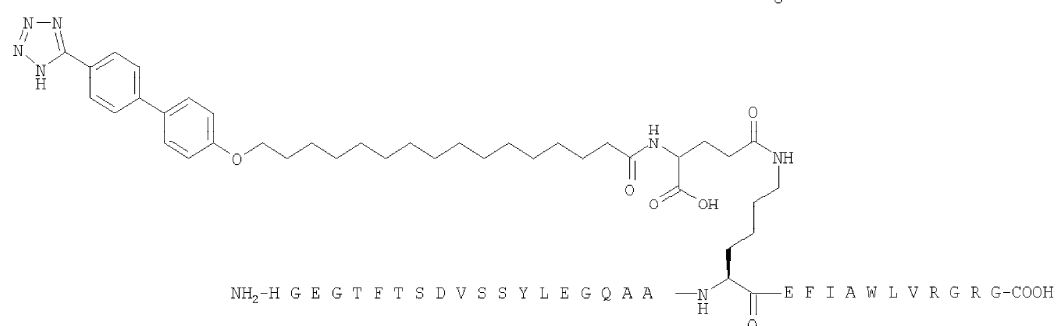
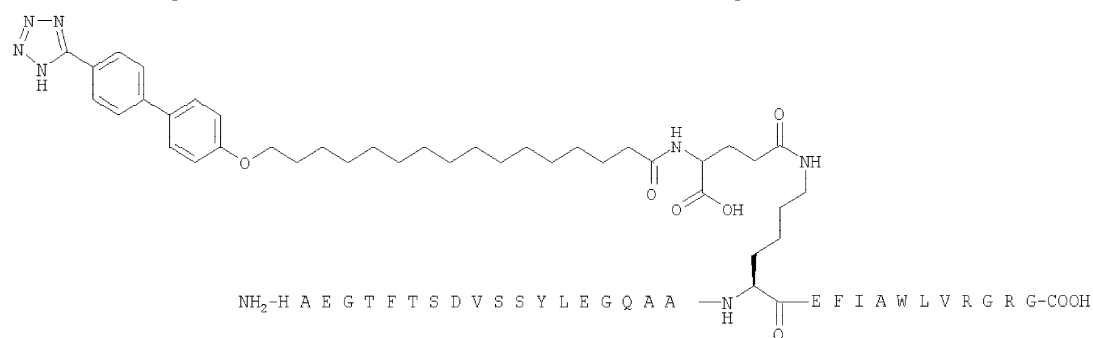
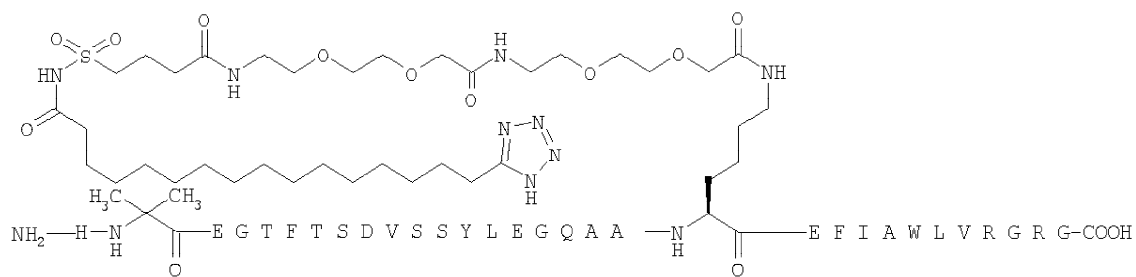
$N^{\epsilon 26}$ -((2-(2-(2-(2-(2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)этоксид)этоксид)ацетиламино)этоксид)этоксид)ацетил)-[Gly8,Arg34]GLP-1-(7-37)пептида

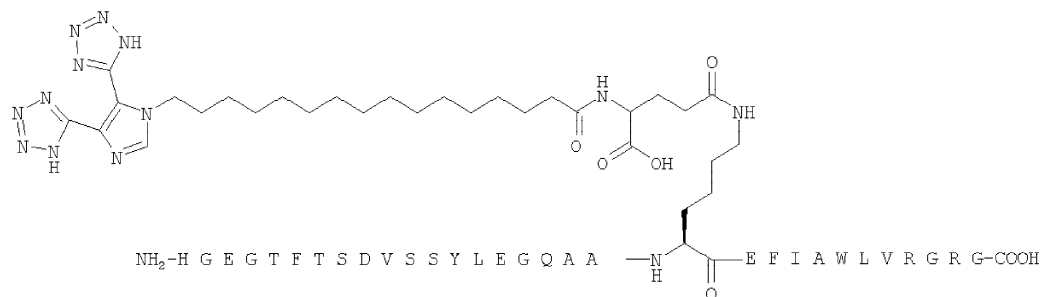
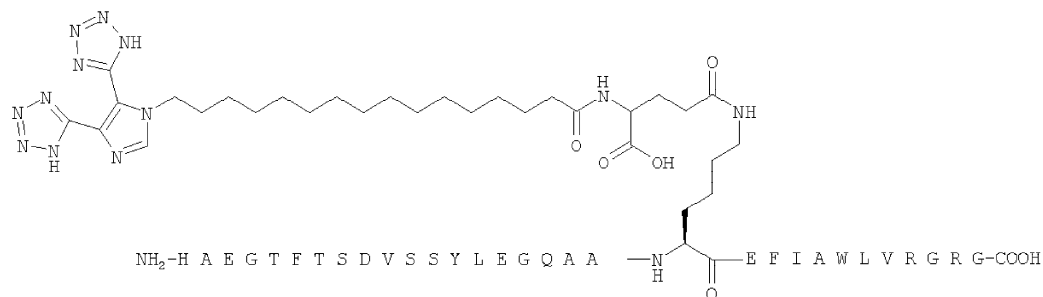
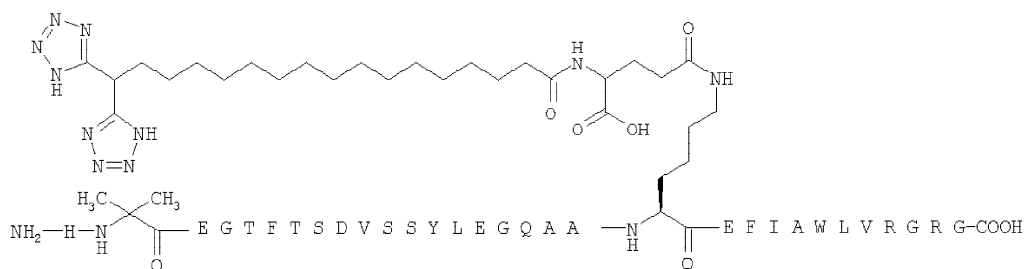
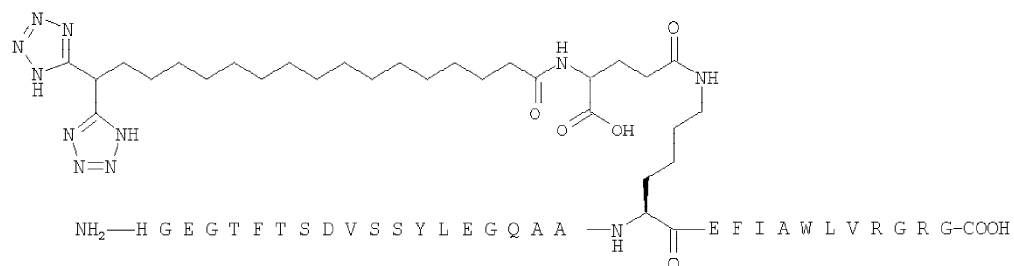
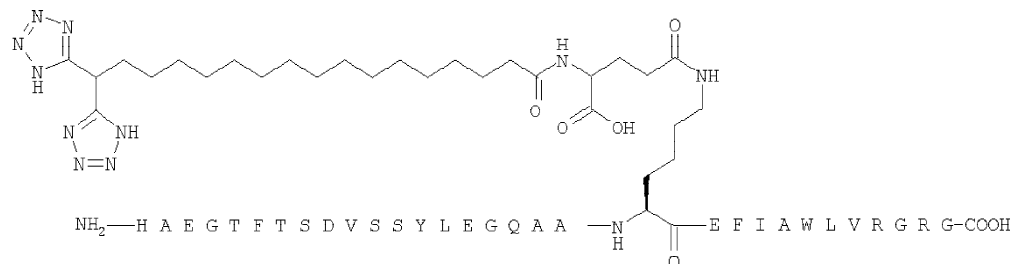
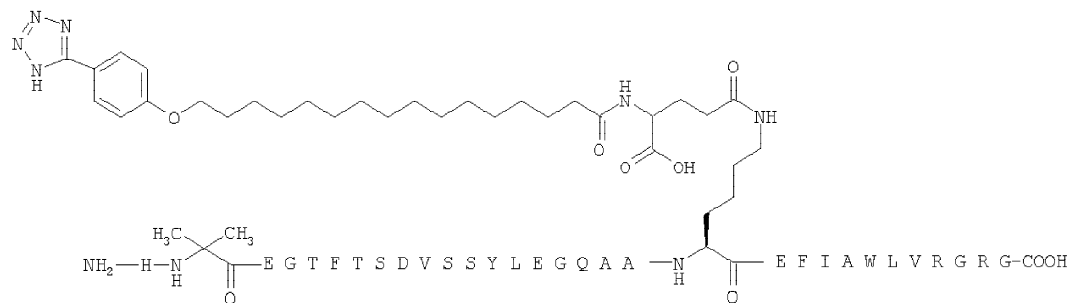


$N^{\epsilon 26}$ -((2-(2-(2-(2-(2-(4-(16-(тетразол-5-ил)гексадеканоилсульфамойл)бутирил)этоксид)этоксид)ацетиламино)этоксид)этоксид)ацетил)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)пептида

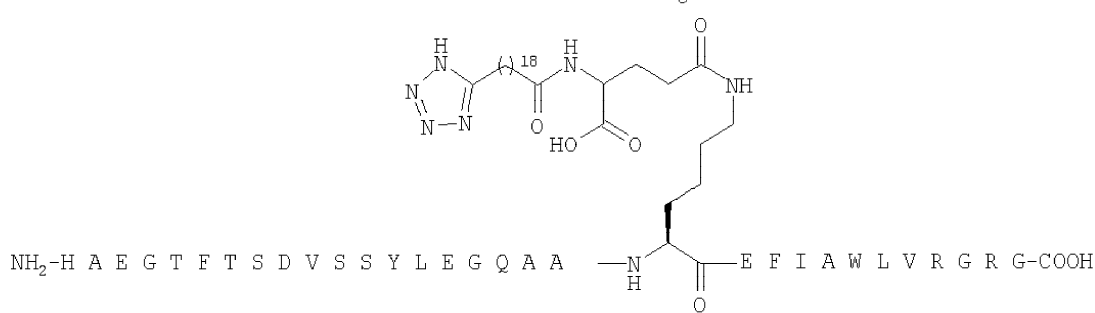
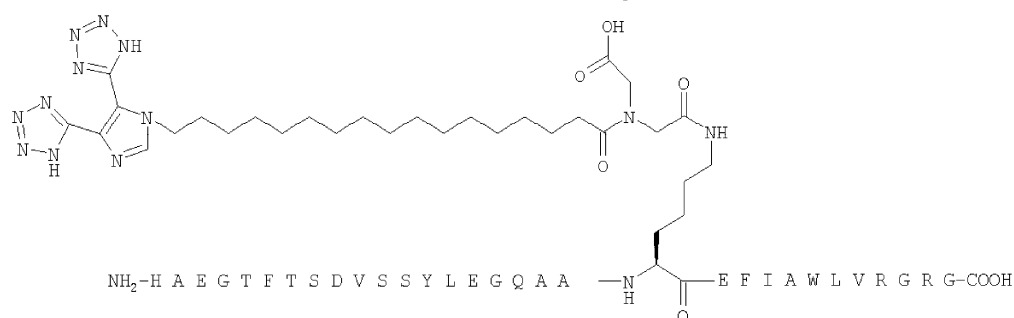
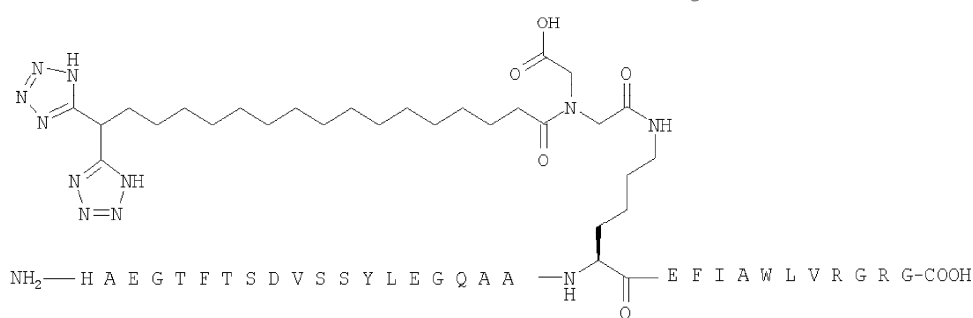
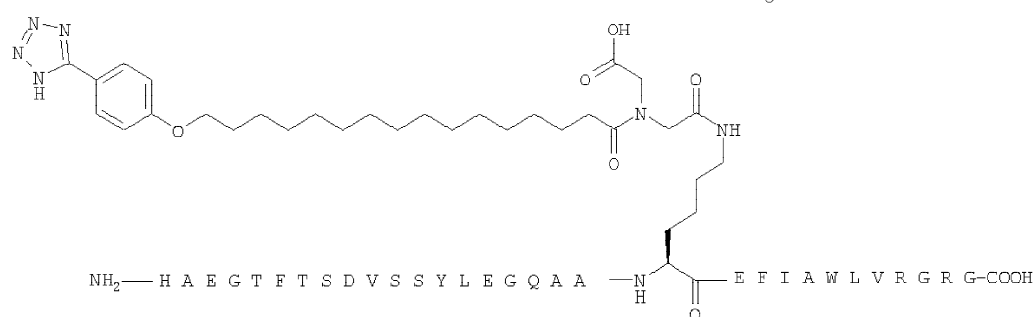
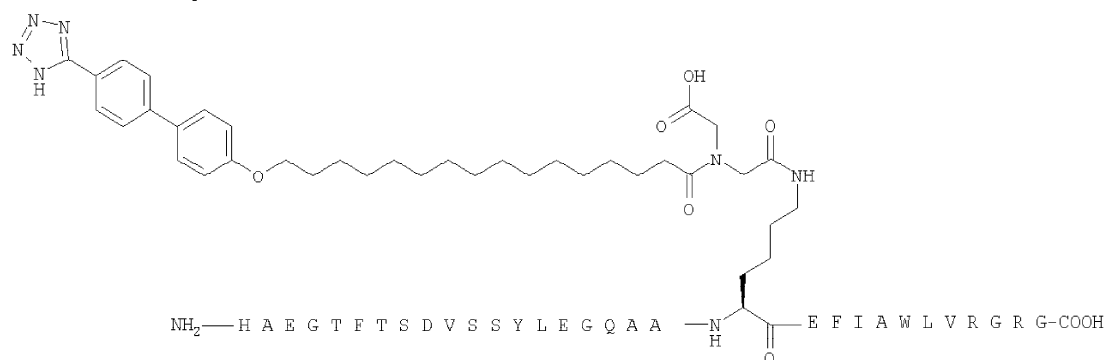
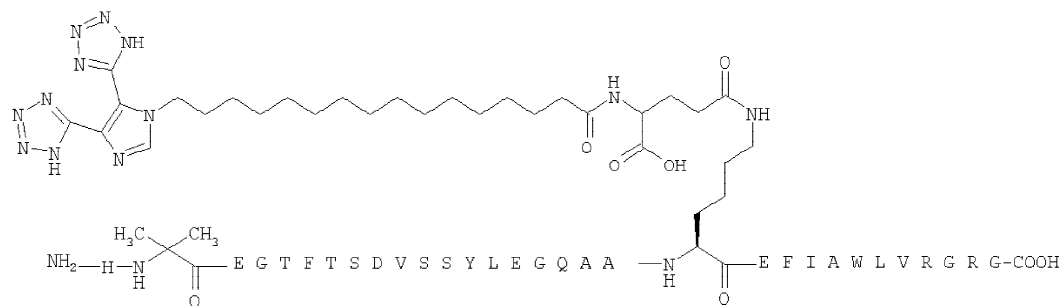
RU 2006144821 A

RU 2006144821 A

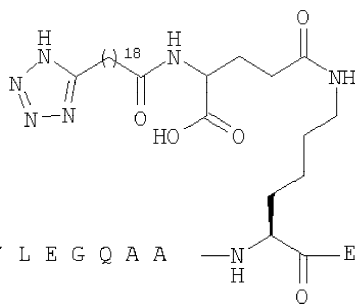




RU 2006144821 A

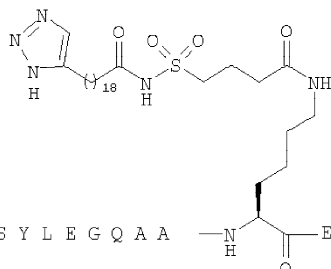


RU 2006144821 A

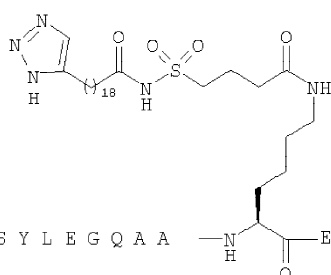


NH₂-H G E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—

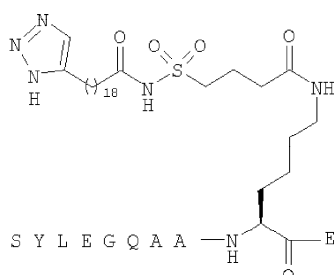
N^ε²⁶-(4-(19-(тетразол-5-ил)нонадеканоилсульфамойл)-бутирил[Arg34]GLP-1-(7-37)пептида



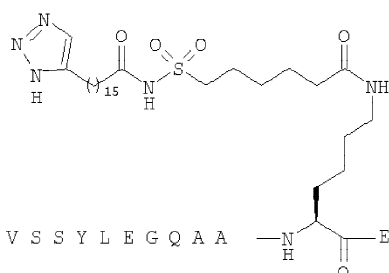
NH₂-H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—



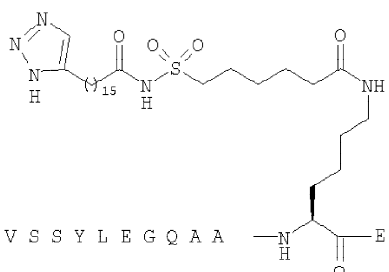
NH₂-H G E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—



NH₂-H—H—N—C(=O)—E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—



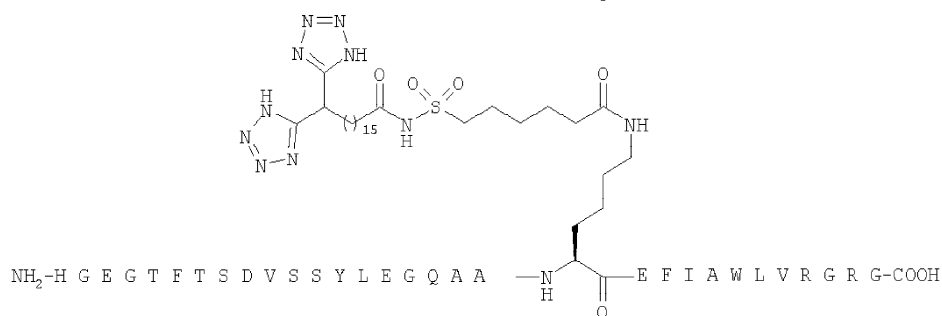
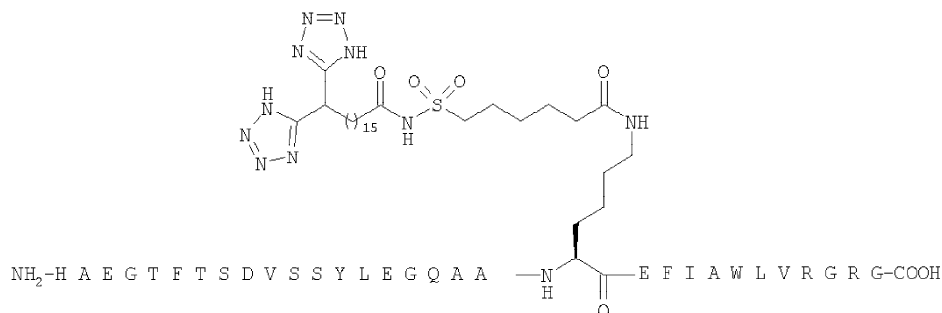
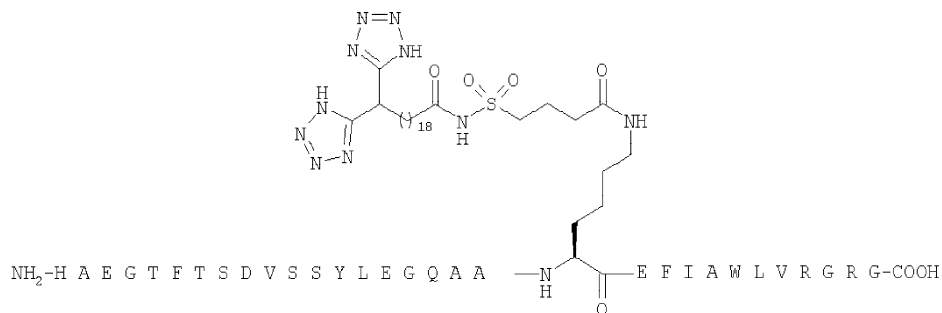
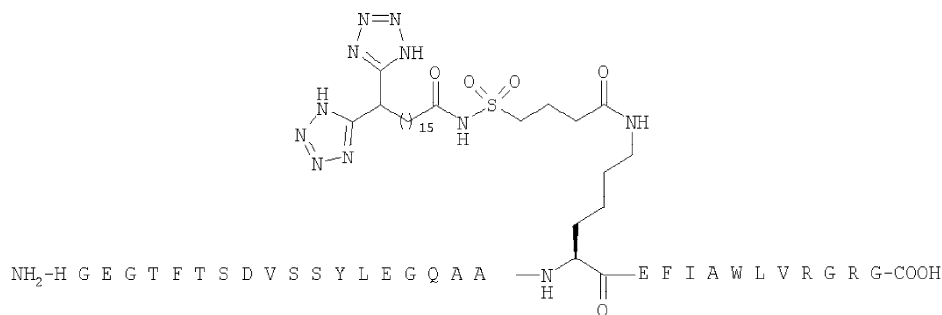
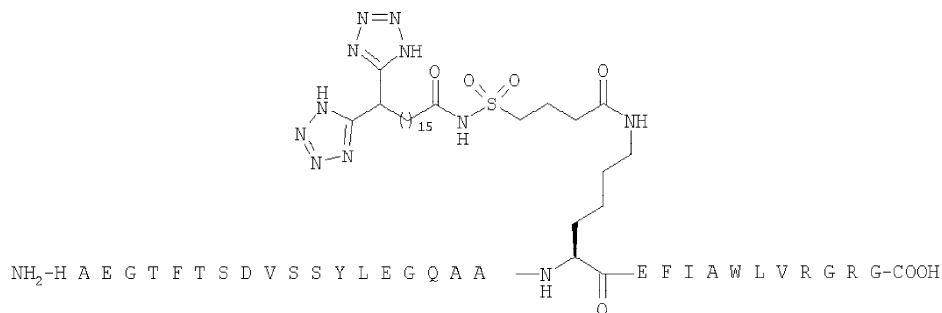
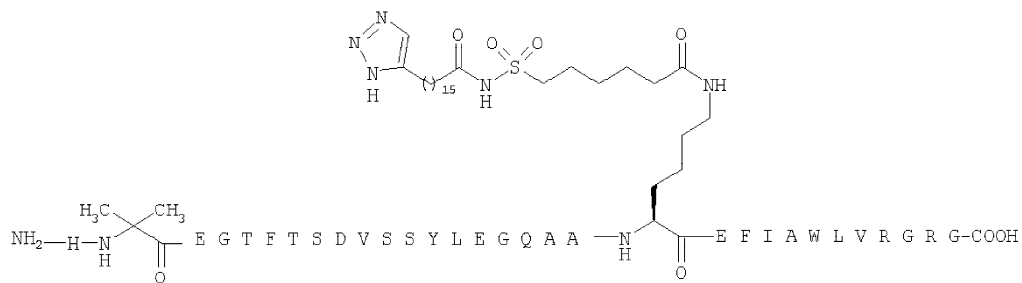
NH₂-H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—



NH₂-H G E G T F T S D V S S Y L E G Q A A —NH—

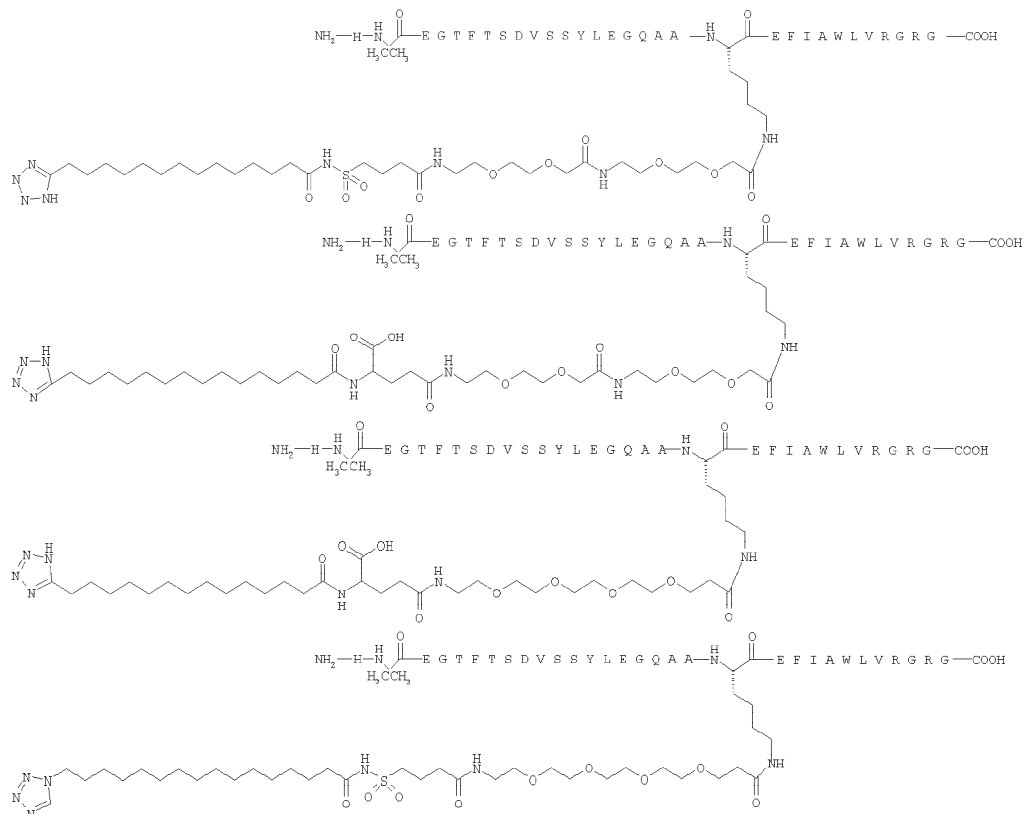
A 1 2 8 2 1 4 4 8 2 1 A

RU 2 0 0 6 1 4 4 8 2 1 A



RU 2006144821 A

A 128441902 RU

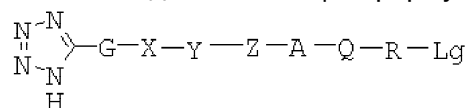


33. Соединение по п.13, где терапевтический агент представляет собой человеческий гормон роста или его аналог.

34. Соединение по п.13, где терапевтический агент представляет собой человеческий инсулин или его аналог.

35. Соединение по п.13, где терапевтический агент представляет собой фактор VII или его аналог.

36. Соединение общей формулы (II)



(II)

где G, X, Y, Z, A, Q и R представляют собой группы, как определено в п.3, и Lg представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, OH, -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OTs, -SMe₂⁺, -OSu, -OBt, -OAt, -OPh или -O(4-NO₂)Ph.

37. Применение соединения по п.36 для синтеза соединения по любому из пп.4-35.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.4-35 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, которая пригодна для парентерального введения.

40. Применение соединения по любому из пп.15-32 для изготовления лекарства для лечения или предупреждения гипергликемии, диабета типа 2, нарушенной толерантности к глюкозе, диабета типа 1, ожирения, гипертензии, синдрома X, дислипидемии, расстройств, связанных с токсической гиперволемией, когнитивных расстройств, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарной болезни сердца, удара и других сердечно-сосудистых расстройств, синдрома воспаленного кишечника, диспепсии и язв желудка.

41. Применение соединения по любому из пп.15-32 для изготовления лекарства для замедления или предупреждения прогрессирования заболевания при диабете типа 2.

42. Применение соединения по любому из пп.15-32 для изготовления лекарства для уменьшения приема пищи, уменьшения апоптоза β-клеток, повышения функции β-клеток и массы β-клеток, стимуляции регенерации β-клеток и/или для восстановления чувствительности β-клеток к глюкозе.