

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391286** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.11

(22) Дата подачи заявки
2021.11.05

(51) Int. Cl. *A61K 47/54* (2017.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ GLP-1 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 20206198.2; 21182351.3

(32) 2020.11.06; 2021.06.29

(33) EP

(86) PCT/EP2021/080747

(87) WO 2022/096636 2022.05.12

(71) Заявитель:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

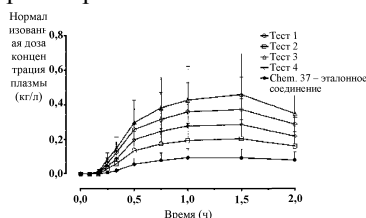
(72) Изобретатель:

Лау Еспер Ф., Ликке Леннарт,
Премджи Бхавеш, Йоргенсен Сесили
Мия (DK)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к пролекарствам на основе дикетопиперазина (DKP). Настоящее изобретение также относится к применению пролекарств на основе DKP. Пролекарства содержат фармакологически активное соединение, такое как семаглутид, которое высвобождается из пролекарства при превращении пролекарства.



A1

202391286

202391286

A1

ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ GLP-1 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение относится к пролекарствам на основе DKP, а также к их
5 терапевтическому применению.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка подается с перечнем последовательностей в электронной
форме. Полное содержание перечня последовательностей включено в данный
10 документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Технология пролекарств может быть использована для создания соединений со
свойствами, подходящими для определенной частоты дозирования.
15 Пролекарства на основе дикетопиперазина (DKP) были описаны ранее
(например, Arnab De, Richard D. DiMarchi, Investigation of the Feasibility of an
Amide-based Prodrug Under Physiological Conditions, *International Journal of Peptide
Research and Therapeutics*, 2008, Vol 14, 3, pp 255-262). Эта технология основана
на химическом превращении, при котором фрагмент, состоящий из двух
20 аминокислот, подвергается циклизации с образованием шестичленного кольца,
после чего высвобождается активное лекарственное средство.

В WO 2010/071807, как утверждается, раскрыты составы пролекарства на основе
пептидов суперсемейства глюкагона, где пептид был модифицирован путем
связывания дипептида посредством амидной связи.

25 В WO 2010/080605, как утверждается, раскрыт неферментативно
саморасщепляющийся дипептидный элемент, связанный с известными
медицинскими средствами посредством амидной связи.

В WO 2011/163012, как утверждается, раскрыты составы пролекарства на основе
пептидов суперсемейства глюкагона, где пептид модифицирован путем
30 связывания дипептида посредством амидной связи.

В WO 2013/127779, как утверждается, раскрыты эфирные пролекарства на
основе инсулинотропных пептидов.

В WO 2014/152460, как утверждается, раскрыты пролекарства на основе
пептидов, характеризующиеся значительно увеличенным периодом
35 полувыведения.

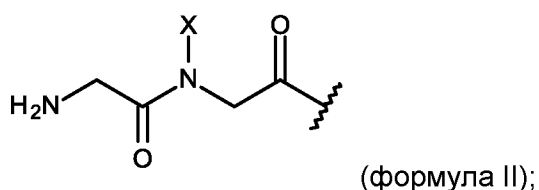
В WO 2016/049174, как утверждается, раскрыты составы пролекарства на основе инсулина и аналогов инсулина, где пептид инсулина был модифицирован с помощью связывания амидной связью дипептидного элемента пролекарства.

В WO 2011/089216, как утверждается, раскрыты пролекарства на основе дипептидов для алифатических аминсодержащих лекарственных средств.

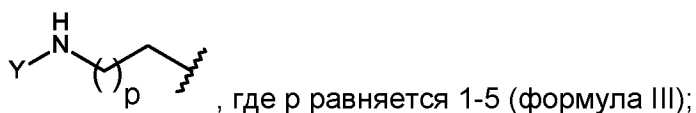
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Агонисты рецепторов GLP-1 широко используются для лечения хронических заболеваний. Доступные в настоящее время препараты для перорального введения на основе агонистов рецепторов GLP-1 необходимо вводить один раз в день. Схема лечения с более редким дозированием, чем один раз в день, может привести к повышению удобства для пациентов и улучшению их комплаентности, и, следовательно, разработка пероральных агонистов рецепторов GLP-1, подходящих для дозирования реже, чем один раз в день, будет представлять собой значительное улучшение имеющихся вариантов лечения. Технологию пролекарств можно использовать для оптимизации свойств лекарственного средства таким образом, чтобы оно подходило для определенного режима дозирования, например, для дозирования один раз в неделю. Настоящее изобретение относится к пролекарствам с желаемыми свойствами, например, для перорального приема один раз в неделю.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, предусматривающему формулу I: A – Z; где Z предусматривает полипептид GLP-1, и где A характеризуется формулой II:



где X характеризуется формулой III:



где Y предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой; или его фармацевтически приемлемым соли, сложному эфиру или амиду.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к пролекарству по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства. В одном функциональном аспекте настоящее изобретение обеспечивает

пролекарство, которое характеризуется периодом полувыведения при превращении, подходящим для дозирования один раз в неделю. Также или в качестве альтернативы в другом функциональном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пролекарство, которое характеризуется

5 наблюдаемым конечным периодом полувыведения, подходящим для дозирования один раз в неделю. Также или в качестве альтернативы в другом функциональном аспекте настоящее изобретение обеспечивает пролекарство, которое характеризуется неожиданно высокой биодоступностью при пероральном введении. Настоящее изобретение также может обеспечить

10 решение дополнительных задач, которые будут очевидными из раскрытия иллюстративных вариантов осуществления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1. Профили нормализованной дозы концентрации в плазме крови (в

15 зависимости от времени) тестируемого соединения после перорального введения собакам породы бигль.

ОПИСАНИЕ

Далее греческие буквы могут быть представлены посредством их символа или

20 соответствующего рукописного названия, например, α означает альфа; β означает бета; ε означает эпсилон; γ означает гамма; ω означает омега; и т. д. Также греческая буква μ может быть представлена посредством «мк», например, $\mu\text{л}$ означает мкл или $\mu\text{М}$ означает мкМ. Символ * в химической формуле или на химическом рисунке обозначает точку присоединения к соседнему фрагменту. В

25 дальнейшем, если в описании не указано иное, термины, представленные в единственном числе, также включают случаи множественного числа, например, при ссылке на «соединение», следует понимать, что это охватывает все отдельные варианты, подпадающие под широкое определение указанного соединения.

30 Настоящее изобретение относится к пролекарствам с желаемыми свойствами, например, для перорального приема один раз в неделю. В первом аспекте настоящее изобретение относится к пролекарству, предусматривающему формулу I: $A - Z$, где Z - исходное лекарственное средство, которое высвобождается из A при превращении пролекарства. Во втором аспекте

35 настоящее изобретение относится к пролекарству по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Общие определения

Термин «соединение», используемый в настоящем документе, означает химическое соединение, поэтому «соединения» могут содержать разные структурные элементы, помимо минимального элемента, определенного для каждого соединения или группы соединений. Термин «соединение» используется взаимозаменяемо с термином «конструкция». Термин «соединение» можно использовать для описания пролекарства по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут относиться к «соединению», и термин «соединение» также охватывает фармацевтически приемлемые формы, т. е. настоящее изобретение относится к соединению, определенному в данном документе, или к его фармацевтически приемлемым соли, амиду или сложному эфиру.

Термины «полипептид» или «полипептидная последовательность», используемые в настоящем документе, относятся к соединению, которое содержит ряд двух или более аминокислот, соединенных между собой амидными (или пептидными) связями. Термин «полипептид» используется взаимозаменяемо с термином «пептид» и термином «белок».

Термин «аналог», используемый в настоящем документе, в общем означает полипептид, последовательность которого характеризуется одним или более изменениями в аминокислотах по сравнению с референтной аминокислотной последовательностью. Упомянутые изменения аминокислот могут включать добавление аминокислот, удаление аминокислот и/или замещение аминокислот. Замещения, удаления и/или добавления аминокислот также могут называться «мутациями». В конкретных вариантах осуществления аналог «содержит» указанные изменения. В других конкретных вариантах осуществления аналог «состоит из» или «имеет» указанные изменения. Если термин «содержит» или «содержащий» используется в отношении аминокислотных изменений в аналоге, следует понимать, что аналог может иметь дополнительные аминокислотные изменения по сравнению с эталонной последовательностью. Если термин «состоящий из» или «характеризуется» используется в отношении аминокислотных изменений в аналоге, следует понимать, что упомянутые аминокислотные мутации являются единственными аминокислотными изменениями в аналоге по сравнению с эталонной последовательностью.

Термин «производное» обычно относится к химически модифицированному полипептиду, где один или более заместителей ковалентно связаны с аминокислотной последовательностью полипептида, например, посредством связи с ϵ -аминогруппой Lys. В одном варианте осуществления соединение по

настоящему изобретению предусматривает производное, которое было модифицировано таким образом, что один или более заместителей с пролонгирующими свойствами ковалентно связаны с аминокислотной последовательностью полипептида.

5 Используемый в настоящем документе термин «идентичность последовательностей» означает степень, в которой две аминокислотные последовательности (например, полипептиды) имеют одинаковые остатки в одинаковых положениях при выравнивании. Это также может называться просто «идентичностью». Идентичность последовательностей удобно выражать в
10 процентах, т. е. если 85 аминокислот из 100 выровненных позиций двух последовательностей идентичны, то степень идентичности составляет 85%. Для целей настоящего изобретения идентичность последовательностей между двумя аминокислотными последовательностями определяется с помощью простой записи и визуального осмотра; и/или можно использовать стандартную
15 программу для выравнивания белков или пептидов, такую как «Align», которая основана на алгоритме Нидлмана-Вунша. Этот алгоритм описан в Needleman, S.B. and Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, а программа Align в Myers and W. Miller in «Optimal Alignments in Linear Space» CABIOS (Computer Applications in the Biosciences) (1988) 4:11-17. Для
20 выравнивания можно использовать весовую матрицу BLOSUM62 с параметрами по умолчанию и матрицу идентичности с параметрами по умолчанию, и можно установить штраф за первый остаток в гэпе равным -12 или предпочтительно -10, а штрафы за дополнительные остатки в гэпе равными -2 или предпочтительно -0.

25 **Аминокислоты**

Термин «аминокислота», используемый в настоящем документе, относится к любой аминокислоте, т. е. как к протеиногенным аминокислотам, так и к непротеиногенным аминокислотам. Используемый в настоящем документе термин «протеиногенные аминокислоты» относится к 20 стандартным
30 аминокислотам, закодированным генетическим кодом человека. Термин «непротеиногенные аминокислоты», используемый в настоящем документе, относится к любой аминокислоте, которая не квалифицируется как протеиногенная аминокислота. В общем, аминокислотные остатки, например, в контексте полипептидной последовательности, используемые в настоящем
35 документе, могут быть идентифицированы их полным названием, их однобуквенным кодом и/или их трехбуквенным кодом. Такие три способа являются полностью эквивалентными и используются взаимозаменяемо. В

дальнейшем следует понимать, что каждая аминокислота в составе пептидов по настоящему изобретению, для которой не указан оптический изомер, означает L-изомер (если не указано иное).

5 Полипептид GLP-1

Используемый в настоящем документе термин «полипептид GLP-1» относится к полипептиду, который способен связываться с рецептором GLP-1 и/или активировать рецептор GLP-1. Другими словами, полипептид GLP-1 представляет собой полипептид, обладающий активностью GLP-1. Другими

10 словами, полипептид GLP-1 представляет собой агонист рецептора GLP-1. Полипептид GLP-1 может связываться с другими типами рецепторов и/или активировать их, т. е. до тех пор, пока полипептид связывается и/или активирует рецептор GLP-1, он квалифицируется как полипептид GLP-1, независимо от любых других взаимодействий с рецепторами, с которыми он может быть связан.

15 В дополнение к аминокислотным остаткам, ответственным за взаимодействие с рецептором GLP-1, полипептид GLP-1 может содержать другие аминокислотные остатки, которые не участвуют во взаимодействии с рецептором GLP-1.

Используемый в настоящем документе термин «агонист рецептора GLP-1» относится к соединению, которое способно связываться с рецептором GLP-1

20 и/или активировать рецептор GLP-1. Агонист рецептора GLP-1, как утверждается, обладает «активностью GLP-1». Агонист рецептора GLP-1 может быть основан на любом типе молекулярного каркаса, например, на небольшой молекуле, полипептиде и антителе, или на любой их комбинации. Агонист рецептора GLP-1 может содержать один или более фрагментов, которые способны активировать

25 рецептор GLP-1.

Термин «аналог GLP-1», используемый в настоящем документе, относится к аналогу (или варианту) человеческого глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1 (7-37)). Аминокислотная последовательность человеческого GLP-1 (7-37) включена в перечень последовательностей как SEQ ID NO: 1. Аминокислотная

30 последовательность аналога GLP-1 имеет одно или несколько аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37). Упомянутые изменения аминокислот могут включать добавление аминокислот, удаление аминокислот и/или замещение аминокислот. Аминокислотная последовательность семаглутида является неограничивающим примером аналога GLP-1.

35 Используемый в настоящем документе термин «производное GLP-1» относится к химически модифицированному полипептиду GLP-1, где один или более заместителей были ковалентно присоединены к полипептиду GLP-1. Например,

производное GLP-1 представляет собой аналог GLP-1, с которым ковалентно связаны один или более заместителей. Неограничивающим примером производного GLP-1 является семаглутид.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению
 5 содержит полипептид GLP-1. В одном варианте осуществления полипептид GLP-1 представляет собой аминокислотную последовательность семаглутида. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению содержит полипептид GLP-1, где полипептид GLP-1 является аналогом GLP-1, и где аналог GLP-1 имеет не более 3 аминокислотных изменений по сравнению с
 10 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1). В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению содержит полипептид GLP-1, где полипептид GLP-1 является аналогом GLP-1, и где аналог GLP-1 имеет не более 2 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1). В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению содержит производное
 15 GLP-1. В одном варианте осуществления полипептид GLP-1 представляет собой семаглутид.

Заместитель

Термин «заместитель», используемый в настоящем документе, относится к
 20 фрагменту, который ковалентно присоединен к полипептиду, например, присоединен к полипептиду GLP-1 или к дипептидному удлинению полипептида GLP-1, такому как дипептидное удлинение, которое присутствует в соединениях по настоящему изобретению с образованием таким образом части DKP-фрагмента. Если заместитель присоединен к полипептиду или дипептиду, то
 25 говорят, что полипептид или дипептид «замещен». Если заместитель ковалентно присоединен к полипептиду или остатку аминокислоты, то говорят, что полипептид или аминокислота «несут» заместитель. Заместитель может содержать ряд индивидуально определенных фрагментов; эти фрагменты могут называться «элементами заместителя».

30 Заместитель может быть способен к образованию нековалентного связывания с альбумином, тем самым способствуя циркуляции соединения в кровотоке и, таким образом, он характеризуется эффектом пролонгирования времени, в течение которого соединение присутствует в кровотоке, поскольку агрегат слияния соединения и альбумина медленно распадается с высвобождением
 35 свободной формы соединения; таким образом, заместитель в целом может также называться «альбумин-связывающим фрагментом», и можно сказать, что заместитель характеризуется «эффектом пролонгирования». Заместитель может

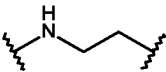
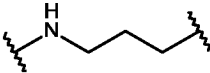
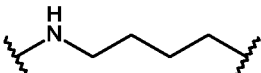
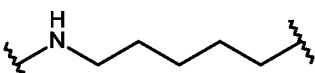
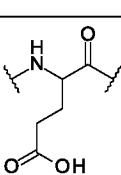
содержать часть, которая особенно важна для связывания альбумина и, таким образом, для пролонгирования, эта часть может называться «пролонгатором» или «пролонгирующим фрагментом». Заместитель может представлять собой липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой.

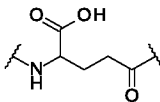
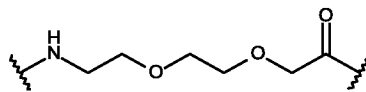
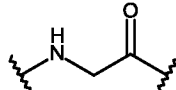
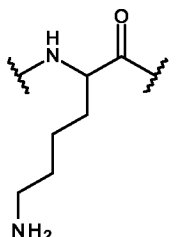
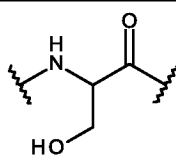
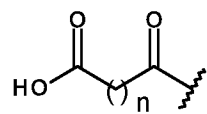
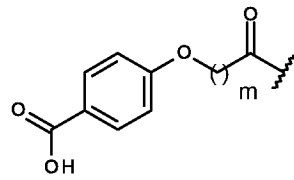
- 5 Заместитель может содержать часть между пролонгирующим фрагментом и местом присоединения к полипептиду, эта часть может называться «линкером». Линкер может содержать несколько «элементов линкера». Элементы линкера могут быть выбраны таким образом, чтобы они улучшали общие свойства молекулы, например, улучшали биодоступность при пероральном введении,
- 10 период полувыведения при превращении или пролонгирующий эффект, тем самым улучшая общий профиль воздействия при пероральном введении соединения.

Номенклатура, используемая для описания пролонгирующих фрагментов и линкеров, является обычной в данной области техники, например, *-CO-*

- 15 относится к карбонилу, -CH₂- относится к метилену, а -COOH относится к карбоновой кислоте. Неограничивающие примеры элементов-заместителей приведены в таблице 1.

Таблица 1: Неограничивающие примеры элементов-заместителей

Эталон	Структура
Chem. 1	
Chem. 2	
Chem. 3	
Chem. 4	
Chem. 5	
Chem. 6	

Chem. 7	
Chem. 8	
Chem. 9	
Chem. 10	
Chem. 11	
Chem. 12	 , где n равняется 12, 14, 16 или 18
Chem. 13	 , где m равняется 9 или 10

Термин «липофильный фрагмент», используемый в настоящем документе, относится к фрагменту, содержащему алифатический и/или циклический углеводородный фрагмент с общим количеством более 6 и менее 30 атомов углерода, предпочтительно более 6 и менее 20 атомов углерода. Термин «дистальная карбоновая кислота», используемый в настоящем документе в контексте липофильного фрагмента, относится к карбоновой кислоте, присоединенной к наиболее удаленной (концевой) точке липофильного фрагмента относительно точки присоединения липофильного фрагмента к соседним фрагментам, например, в соединениях по настоящему изобретению липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой (например, Chem. 12 и Chem. 13) является пролонгирующим фрагментом, и карбоновая кислота присоединена к наиболее удаленной (концевой) точке липофильного фрагмента

относительно точки присоединения липофильного фрагмента к соседним элементам линкера (например, Chem. 6, Chem. 7). Неограничивающими примерами липофильного фрагмента с дистальной карбоновой кислотой являются Chem. 12 и Chem. 13.

- 5 В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению содержат заместитель. В одном варианте осуществления заместитель предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой. В одном варианте осуществления липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой выбран из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
- 10 В одном варианте осуществления заместитель предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7. В одном варианте осуществления заместитель предусматривает фрагмент формулы IV: $A_5-A_4-A_3-A_2-A_1$ - (формула IV); где каждый из A_1 , A_2 и A_3 по отдельности выбран из группы, состоящей из Chem. 6, Chem. 7, Chem. 8, Chem. 9, Chem. 10 и Chem. 11, или
- 15 отсутствует; где A_4 выбран из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7; где A_5 выбран из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13. В одном варианте осуществления остатки A_5 , A_4 , A_3 , A_2 , A_1 соединены между собой посредством амидных связей.

20 Пролекарство

- Термин «пролекарство», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое подвергается химическому превращению в результате ферментативного или неферментативного химического процесса *in vivo*, что приводит к высвобождению исходного лекарственного средства. Термин
- 25 «исходное лекарственное средство», используемый в настоящем документе, относится к фармакологически активному соединению, которое высвобождается из пролекарства при превращении пролекарства. Термин «превращение» используемый в настоящем документе в контексте пролекарства относится к процессу, в котором пролекарство подвергается превращению ферментативным
- 30 или неферментативным путем, что приводит к высвобождению исходного лекарственного средства. Скорость, с которой происходит превращение, может быть количественно определена «периодом полувыведения при превращении». «Период полувыведения при превращении» представляет собой период времени, необходимый для того, чтобы концентрация пролекарства уменьшилась
- 35 вдвое в результате превращения. «Период полувыведения при превращении» может также называться «периодом полувыведения пролекарства при

превращении в лекарственное средство» или «периодом полувыведения пролекарства при превращении в исходное лекарственное средство».

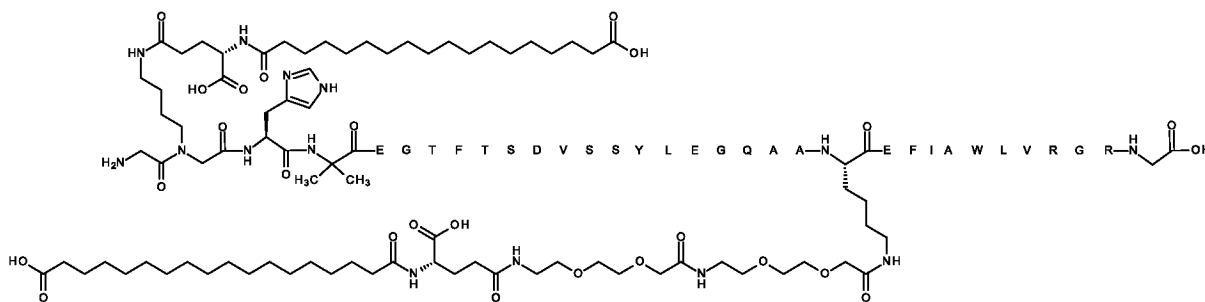
Интактное пролекарство не проявляет предполагаемой фармакологической активности в значительной степени, например, не проявляет предполагаемой фармакологической активности в такой степени, которая делает его несовместимым со схемой лечения, для которой оно предназначено. Фармакологическую активность, связанную с предполагаемым лечением пролекарством, получают из исходного лекарственного средства после его высвобождения. Когда исходное лекарственное средство высвобождается из пролекарства, говорят, что оно находится в «свободной форме». Пролекарство может достигать требуемого превращения при внутримолекулярной циклизации концевой амидной группы на основе дипептида, после чего удлинение отщепляется от исходного лекарственного средства, что приводит к высвобождению исходного лекарственного средства в свободной форме. Такая внутримолекулярная циклизация может происходить как фермент-независимый процесс в физиологических условиях, например, посредством образования дикетопиперазина (DKP). В пролекарстве, которое превращается посредством образования DKP, фрагмент, из которого высвобождается исходное лекарственное средство при превращении, называется «фрагментом DKP».

Пролекарство по настоящему изобретению может содержать временную амидную связь между дипептидным фрагментом DKP и алифатической аминовой группой исходного лекарственного средства. На период полувыведения при превращении может влиять структурная природа молекулы DKP. Например, желаемый период полувыведения при превращении можно обеспечить с использованием дипептидов с фрагментами DKP, приведенными в качестве примера в данной заявке. На период полувыведения при превращении может влиять структурная природа алифатической аминокислоты исходного лекарственного средства, с которой связан фрагмент DKP. Например, желаемый период полувыведения при превращении можно обеспечить с использованием N-концевой аминокислотной группы исходного лекарственного средства, приведенного в качестве примера в данной заявке. Фрагмент DKP может представлять собой удлинение на основе дипептида, присоединенное к исходному лекарственному средству. Фрагмент DKP может содержать дополнительные структурные элементы кроме дипептида, например, заместитель, ковалентно связанный с дипептидом. Фрагмент DKP может быть неактивным или может быть ассоциирован с фармакологической активностью. Превращение пролекарства по настоящему изобретению происходит

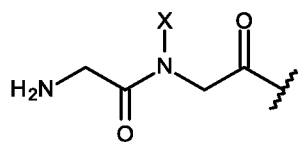
преимущественно неферментативным путем. В одном аспекте настоящего изобретения пролекарство по настоящему изобретению содержит фрагмент DKP.

Пример номенклатуры, используемой для соединений по настоящему изобретению, содержащих фрагмент DKP и семаглутид в качестве исходного лекарственного средства, приведен ниже: Gly-N^α-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутил]-Gly-семаглутид.

В этом соединении фрагмент DKP содержит первый остаток Gly и второй остаток Gly, соединенные посредством амидной связи. Фрагмент «4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутил» ковалентно связан с атомом азота второго остатка Gly. Карбоксильная группа второго остатка Gly ковалентно связана с N-концевой аминогруппой аминокислотной последовательности семаглутида посредством амидной связи. Полная структура соединения показана ниже:

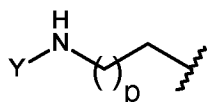


В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой пролекарство или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления пролекарство по настоящему изобретению характеризуется формулой I: A – Z. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой исходное лекарственное средство. В одном варианте осуществления настоящего изобретения A представляет собой фрагмент DKP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z предусматривает полипептид GLP-1. В одном варианте осуществления настоящего изобретения A характеризуется формулой II:



(формула II);

и X характеризуется формулой III:



, где p равняется 1-5 (формула III);

В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой. В одном варианте осуществления настоящего изобретения N-концевая аминокислотная группа полипептида GLP-1 связана с A посредством амидной связи. В одном варианте осуществления настоящего изобретения N-концевой остаток полипептида GLP-1 представляет собой His. В одном варианте осуществления настоящего изобретения полипептид GLP-1 представляет собой аналог GLP-1. В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог GLP-1 имеет не более 3 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1). В одном варианте осуществления настоящего изобретения аналог GLP-1 имеет не более 2 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1). В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой производное GLP-1. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Z представляет собой семаглутид. В одном варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой заместитель. В одном варианте осуществления настоящего изобретения X обладает пролонгирующим эффектом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y представляет собой заместитель. В одном варианте осуществления настоящего изобретения Y обладает пролонгирующим эффектом.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из 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, и Chem. 34, или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира или амида. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой Chem. 14 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой Chem. 15 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой Chem. 16 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой Chem. 17 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой Chem. 18 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой

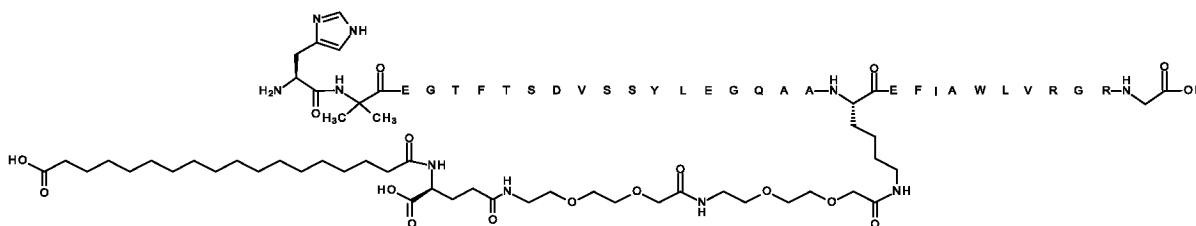
Семаглутид

Семаглутид представляет собой производное GLP-1. По сравнению с человеческим GLP-1 (7-37), семаглутид содержит Aib в положении 8 и Arg в положении 34, а также заместитель, ковалентно присоединенный к боковой цепи Lys в положении 26. Аминокислотная последовательность семаглутида включена в перечень последовательностей, а также может быть описана в настоящем документе как «[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-пептид». Аминокислотная последовательность семаглутида представляет собой полипептид GLP-1. Аминокислотная последовательность семаглутида является аналогом GLP-1, который имеет два аминокислотных изменения по сравнению с человеческим GLP-1 (7-37). Аминокислотная последовательность семаглутида включена в перечень последовательностей как: SEQ ID NO: 2.

Химическое название семаглутида представляет собой N-ε²⁶-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этокси}этокси)ацетиламино]этокси}этокси)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)

Семаглутид характеризуется следующей структурой:



Разработка семаглутида описана в Lau et al: «Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide», Journal of Medicinal Chemistry, vol. 58, № 18 (2015), p. 7370-7380. Семаглутид продается под названиями Ozempic® и Rybelsus® для лечения диабета 2 типа, а также Wegovy® для лечения хронического контроля веса. Семаглутид может быть получен с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, например, описанных в WO 2006/097537.

Период полувыведения семаглутида у человека составляет около одной недели. Семаглутид является активным лекарственным средством Ozempic®, который представляет собой рецептурное лекарство для инъекций для взрослых с диабетом 2 типа, которое наряду с диетой и физическими упражнениями может повысить уровень сахара в крови. Частота дозирования препарата Ozempic® составляет один раз в неделю. Семаглутид является также активным лекарственным веществом Rybelsus®, который представляет собой рецептурное лекарство для перорального применения для взрослых с диабетом 2 типа,

которое наряду с диетой и физическими упражнениями может повысить уровень сахара в крови. Rybelsus® дозируют в таблетках перорально один раз в день. Схема лечения с пероральным приемом один раз в неделю вместо перорального приема один раз в день может привести к повышению удобства для пациентов и
5 улучшению соблюдения ими режима лечения. Свойства семаглутида не являются оптимальными для перорального приема один раз в неделю. Семаглутид может быть совместим с пероральным приемом раз в неделю, если его вводить в виде подходящего пролекарства, которое превращается в семаглутид с подходящей скоростью после его абсорбции в организме.
10 Разработка такого пролекарства на основе семаглутида стала бы значительным улучшением доступных вариантов лечения. В одном варианте осуществления исходным лекарственным средством пролекарства по настоящему изобретению является семаглутид.

15 **Функциональные свойства**

Терапевтическое применение фармакологически активных соединений может быть затруднено вследствие неподходящих фармакокинетических свойств, например, потому что фармакокинетические свойства не подходят для достижения требуемого воздействия после введения соединения. Технология
20 пролекарства может быть использована для улучшения фармакокинетических свойств лекарственного средства, например, для того, чтобы сделать его подходящим для перорального приема один раз в неделю. Уровень воздействия исходного лекарственного средства после введения пролекарства зависит от периода полувыведения пролекарства при превращении в лекарственное
25 средство, и, таким образом, обеспечение подходящего периода полувыведения при превращении может сделать соединение подходящим для определенного режима дозирования (например, один раз в неделю). Уровень воздействия исходного лекарственного средства после введения пролекарства зависит от наблюдаемого конечного периода полувыведения исходного лекарственного
30 средства, поэтому получение подходящего конечного периода полувыведения может сделать соединение подходящим для определенного режима дозирования (например, для введения один раз в неделю). Пригодность пролекарств для перорального введения зависит от их способности достигать системной циркуляции после абсорбции в желудочно-кишечном тракте, поэтому получение
35 подходящей биодоступности при пероральном введении может сделать соединение подходящим для перорального введения (например, для перорального введения один раз в неделю).

Согласно первому функциональному аспекту соединения по настоящему изобретению характеризуются желаемым периодом полувыведения при превращении, например, подходят для введения один раз в неделю человеку.

Согласно второму функциональному аспекту соединения по настоящему изобретению характеризуются желаемым наблюдаемым конечным периодом полувыведения исходного лекарственного средства, например, пригодны для введения один раз в неделю человеку. Согласно третьему функциональному аспекту соединения по настоящему изобретению характеризуются желаемой биодоступностью при пероральном введении, например, подходят для

перорального введения человеку.

Период полувыведения при превращении

Скорость, с которой происходит превращение пролекарства в лекарственное средство, можно количественно оценить по периоду полувыведения при превращении. Термин «период полувыведения при превращении», используемый в настоящем документе, относится к продолжительности времени, необходимого для снижения концентрации пролекарства до половины путем превращения. Желаемый период полувыведения при превращении для пролекарства, предназначенного для перорального дозирования один раз в неделю у человека, может составлять 3,0-21 суток при измерении при pH 7,4 и 37°C.

Пролекарство может достигать требуемого превращения при внутримолекулярной циклизации концевой амидной группы на основе дипептида, после чего удлинение отщепляется от исходного лекарственного средства, что приводит к высвобождению исходного лекарственного средства в свободной форме. Такая внутримолекулярная циклизация может происходить как фермент-независимый процесс в физиологических условиях, например, посредством образования дикетопиперазина (DKP). В пролекарстве, которое превращается посредством образования DKP, фрагмент, от которого освобождается исходное лекарственное средство при превращении, называется «фрагментом DKP». Период полувыведения при превращении зависит, в частности, от природы фрагмента DKP, и поэтому период полувыведения при превращении может быть улучшен (например, чтобы сделать его подходящим для перорального введения раз в неделю), например, с помощью молекулярного дизайна молекулы DKP, чтобы сделать свойства пролекарства подходящими для определенного режима дозирования (например, для перорального введения раз в неделю).

Период полувыведения при превращении можно измерять *in vitro*, например, при pH 7,4 и 37°C. Период полувыведения при превращении пролекарства в

лекарственное средство можно измерять, как описано в разделе «Общие способы измерения периода полувыведения при превращении». В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой пролекарство. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пролекарство характеризуется периодом полувыведения пролекарства при превращении в исходное лекарственное средство, измеренным *in vitro* при pH 7,4 и 37°C, составляющим по меньшей мере 3,0 суток, предпочтительно по меньшей мере 3,5 суток. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пролекарство характеризуется периодом полувыведения пролекарства при превращении в исходное лекарственное средство, измеренным *in vitro* при pH 7,4 и 37°C, составляющим 3,0-21 суток, предпочтительно 3,5-21 суток и наиболее предпочтительно 3,5-14 суток.

Наблюдаемый конечный период полувыведения

Многие лекарственные средства имеют двухфазную кривую распределения в плазме крови, которая вначале имеет крутой наклон, а затем становится более пологой. Фаза, которая следует за пологим наклоном, может быть названа «конечной фазой». Используемый в настоящем документе термин «конечный период полувыведения» означает время, необходимое для снижения концентрации соединения в плазме крови до половины во время конечной фазы.

Конечный период полувыведения лекарственного средства при введении в свободной форме отличается от такового при введении в виде пролекарства, поскольку при введении в виде пролекарства происходит непрерывное высвобождение лекарственного средства в свободной форме при превращении пролекарства *in vivo*. Таким образом, пролекарство действует как депо, из которого медленно высвобождается лекарственное средство. При введении в виде пролекарства конечный период полувыведения исходного лекарственного средства может также называться «наблюдаемым конечным периодом полувыведения». Следует понимать, что если термин «наблюдаемый конечный период полувыведения» используется в контексте пролекарства, он относится к наблюдаемому конечному периоду полувыведения исходного лекарственного средства, которое высвобождается при превращении пролекарства.

Наблюдаемый конечный период полувыведения, подходящий для перорального введения один раз в неделю человеку, при определении у мини-пигов может составлять более 80 часов, или предпочтительно составлять более 90 часов, или наиболее предпочтительно более 99 часов. Наблюдаемый конечный период полувыведения, подходящий для перорального введения один раз в неделю человеку, при определении у мини-пигов может составлять менее 250 часов или

предпочтительно может составлять менее 180 часов. Наблюдаемый конечный период полувыведения, подходящий для перорального введения один раз в неделю человеку, при определении у мини-пигов может находиться в диапазоне 90-250 часов или предпочтительно в диапазоне 99-180 часов.

- 5 Наблюдаемый конечный период полувыведения может быть определен у мини-пигов. Наблюдаемый конечный период полувыведения можно измерять, как описано в разделе «Общие способы измерения конечного периода полувыведения». В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет более 80 часов при определении у мини-пигов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет более 90 часов при определении у мини-пигов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет более 99 часов при определении у мини-пигов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет менее 180 часов при определении у мини-пигов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет 90-150 часов при определении у мини-пигов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения наблюдаемый конечный период полувыведения пролекарства по настоящему изобретению составляет 99-120 часов при определении у мини-пигов.

25 Биодоступность при пероральном введении

- Пероральное лечение фармакологическими активными соединениями может быть затруднено по причине плохой биодоступности. Термин «биодоступность» относится к способности соединения достигать системной циркуляции после введения, и может быть количественно определен как доля дозы соединения, которая достигает системной циркуляции после введения. Желательно, чтобы лекарственное средство, предназначенное для перорального введения, характеризовалось высокой пероральной абсорбцией (т. е. высокой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте после перорального введения), поскольку это может уменьшить дозу, необходимую для достижения заданной системной концентрации лекарственного средства, и, таким образом, например, уменьшить размер таблетки и затраты на производство.

Термин «биодоступность при пероральном введении», используемый в настоящем документе, относится к способности соединения достигать системной циркуляции после перорального введения. Биодоступность при пероральном введении отражает степень абсорбции соединения в желудочно-кишечном тракте после перорального введения. Другими словами, высокая биодоступность при пероральном введении связана с высокой абсорбцией при пероральном введении. Высокая биодоступность при пероральном введении лекарственного средства связана с высоким воздействием лекарственного средства после перорального введения. Биодоступность при пероральном введении может быть измерена в совместном применении с усилителем абсорбции N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприлатом натрия (SNAC) у собак породы бигль, как описано в WO 2019/149880.

Биодоступность при пероральном введении может быть измерена, как описано в разделе «Общие способы измерения биодоступности при пероральном введении». В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется высокой биодоступностью при пероральном введении. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, схожей с таковой у семаглутида. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, не уступающей таковой у семаглутида. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении по меньшей мере такой же высокой, как у семаглутида. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, которая подходит для перорального дозирования один раз в неделю людям. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, которая определена у собак породы бигль и измерена как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л]. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, которая измерена как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] у собак породы бигль; где $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] составляет более 0,10, предпочтительно более 0,15 и наиболее предпочтительно более 0,20. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению характеризуется биодоступностью при пероральном введении, которая определена у собак породы бигль и измерена как $AUC/\text{доза}$ [кг*ч/л]. В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению

характеризуется биодоступностью при пероральном введении, которая определена у собак породы бигль и измерена как AUC/доза [кг*ч/л]; при этом AUC/доза [кг*ч/л] составляет более 2,0, предпочтительно более 5,0 и наиболее предпочтительно более 10,0.

5 Активность GLP-1

Термин «активность GLP-1», используемый в настоящем документе, относится к способности соединения активировать рецептор GLP-1. Таким образом, активность GLP-1 может также называться «эффективностью GLP-1». Активность GLP-1 может быть измерена как эффективность *in vitro*, т. е. эффективность в функциональном анализе рецептора GLP-1, в частности, способность стимулировать образование cAMP в клеточной линии, экспрессирующей клонированный человеческий рецептор GLP-1. Активность GLP-1 может быть выражена как значение EC₅₀. Способность соединения связывать рецептор GLP-1 также может быть использована в качестве меры активности GLP-1. В этом случае активность GLP-1 может называться «аффинностью к рецептору GLP-1», и активность может быть выражена как значение IC₅₀. Способы исследования активности GLP-1 хорошо известны в данной области техники и, например, описаны в WO 2011/073328, WO 2011/080102 и WO 2012/062803.

20 **Фармацевтические показания / медицинское применение**

Настоящее изобретение также относится к соединению по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата. Используемый в настоящем документе термин «лечение» относится к медикаментозному лечению любого субъекта-человека, нуждающегося в этом.

25 Лечение может быть предупредительным, профилактическим, паллиативным, симптоматическим и/или радикальным. Время и цель указанного лечения могут варьировать от одного индивидуума к другому в зависимости от состояния здоровья субъекта.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению может быть использовано для лечения и/или предупреждения (i) всех форм диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения одного или более из (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii) и (ix), включающему

введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными терапевтически активными соединениями.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению
5 используется для лечения и/или предупреждения всех форм диабета, например, гипергликемии, диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, диабета 1 типа, неинсулинозависимого диабета, MODY (диабет зрелого типа у молодых) и гестационного диабета, или для лечения заболеваний, при которых снижение HbA1C является целью лечения. В одном варианте осуществления соединение
10 можно использовать для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, например, синдрома X, атеросклероза, инфаркта миокарда, коронарного заболевания сердца, реперфузионного повреждения, инсульта, ишемии головного мозга, ранней стадии заболевания сердца или ранней стадии сердечно-сосудистого заболевания, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца,
15 гипертензии, эссенциальной гипертензии, острого гипертонического криза, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, непереносимости физической нагрузки, острой и/или хронической сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма, аритмии сердца, обморока, стенокардии, шунтирования сердца и/или реокклюзии стента, динамического нарушения кровообращения
20 (облитерирующего атеросклероза), диастолической дисфункции и/или систолической дисфункции; и/или снижения кровяного давления, как, например, снижения систолического кровяного давления. В одном варианте осуществления соединение используется для лечения дислипидемии и/или заболеваний, где целью лечения является один или более из следующих клинических результатов:
25 снижение общего уровня липидов в сыворотке крови; повышение уровня HDL; снижение уровня малых плотных LDL; снижение уровня VLDL; снижение уровня триглицеридов; снижение уровня холестерина; снижение уровня липопротеина а (Lp(a)) в плазме крови человека; ингибирование выработки аполипопротеина А (apo(A)). В одном варианте осуществления соединения может быть использовано
30 для лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретения используется для лечения и/или предупреждения всех форм HF, например, сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности со средней фракцией выброса (HFmrEF) и/или сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса
35 (HFpEF).

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению используется для лечения ожирения и/или расстройств пищевого поведения, когда целью лечения является один или более из следующих клинических результатов: снижение потребления пищи, увеличение затрат энергии, снижение

5 веса тела, подавление аппетита, вызывание сытости. В одном варианте осуществления соединение используется для лечения нейродегенеративных нарушений.

Лечение соединением по настоящему изобретению можно также сочетать с одним или несколькими дополнительными фармакологически активными

10 веществами, например, выбранными из средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противодиабетических средств и/или средств против ожирения. Примерами таких фармакологически активных веществ являются: инотропы, блокаторы бета-адренергических рецепторов, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы

15 ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты эндотелина, ингибиторы ренина, диуретики, блокаторы рецепторов альдостерона, блокаторы рецепторов эндотелина, ингибиторы синтазы альдостерона, ингибитор CETP, релаксин, ингибиторы PCSK9, ингибиторы BNP и NEP, аналоги GLP-1, инсулин, сульфонилмочевина, бигуаниды, меглитиниды,

20 ингибиторы глюкозидазы, антагонисты глюкагона, ингибиторы DPP-IV, ингибиторы SGLT2. Лечение соединением по настоящему изобретению можно также сочетать с операциями на сердце.

Фармацевтические композиции

25 Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям (также называемым фармацевтическими составами), содержащим соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение, содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30 Фармацевтические композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, амид или сложный эфир, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, можно получать, как известно из уровня техники.

Термин «вспомогательное вещество» в широком смысле означает любой

35 компонент, отличный от активного(активных) терапевтического(терапевтических) ингредиента(ингредиентов). Вспомогательное вещество может представлять собой инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, неактивное в

плане терапии. Вспомогательное вещество может служить для достижения различных целей, например, в качестве носителя, среды-носителя, разбавителя, вспомогательного вещества для формирования таблетки и/или для улучшения введения и/или всасывания активного вещества. Составление фармацевтически

5 активных ингредиентов с различными вспомогательными веществами известно из уровня техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, 19-е издание (1995) и любые более поздние издания). Дополнительные, необязательные ингредиенты фармацевтической композиции

10 включают, например, смачивающие средства, эмульгаторы, антиоксиданты, наполнители, ионы металлов, маслянистые транспортные средства, белки. Неограничивающими примерами вспомогательных веществ являются: растворители, разбавители, буферы, консерванты, регулирующие тоничность средства, хелатирующие средства, поверхностно-активные вещества и стабилизаторы.

15 Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, может иметь несколько дозированных форм, например, раствор, суспензия, таблетки и капсулы. Фармацевтическую композицию, содержащую соединение, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, в несколько мест, например, в места для местного введения, такие как кожа или слизистые; в места, в которых не

20 происходит всасывание, например, в артерию, в вену или в сердце; и в места, которые предусматривают всасывание, например, в кожу, под кожу, в мышцу, перорально или в брюшную полость. Вводимая доза может содержать от 0,1 мкг/кг до 100 мг/кг соединения по настоящему изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическую композицию,

25 содержащую соединение по настоящему изобретению, применяют по тем же фармацевтическим показаниям, которые указаны для данного соединения.

Способ получения

Соединение по настоящему изобретению (или его фрагменты) можно получать

30 путем классического пептидного синтеза, например, твердофазного пептидного синтеза с использованием защитных групп t-Boc или Fmoc или других хорошо известных методик, см. например, Greene and Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, «Organic Synthesis on solid Phase», Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, и «Fmoc Solid Phase

35 Peptide Synthesis», Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000. Также или в качестве альтернативы соединения (или их фрагменты) можно получать, полностью или частично, с помощью рекомбинантных способов, т. е.

путем культивирования клетки-хозяина, содержащей последовательность ДНК, кодирующую аналог, и способной экспрессировать пептид в подходящей питательной среде в условиях, обеспечивающих экспрессию пептида.

- Неограничивающие примеры клеток-хозяев, подходящих для экспрессии этих пептидов, представляют собой *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, а также линии клеток млекопитающих ВНК или CHO. Те производные по настоящему изобретению, которые включают неcodирующие аминокислоты, можно получать, например, как описано в экспериментальной части. Или см. например, Hodgson et al: «The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids», Chemical Society Reviews, vol. 33, № 7 (2004), p. 422-430.

Конкретные примеры способов получения производных по настоящему изобретению включены в экспериментальную часть.

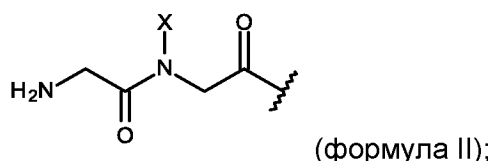
ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Соединение, предусматривающее формулу I:

A – Z (формула I),

где Z предусматривает полипептид GLP-1;

где A характеризуется формулой II:



- где X характеризуется формулой III:



где Y предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой;

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

2. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где N-концевая аминокислотная группа полипептида GLP-1 связана с A посредством амидной связи.
3. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где N-концевой остаток полипептида GLP-1 представляет собой His.
4. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z содержит аналог GLP-1.

5. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z содержит аналог GLP-1, который имеет не более 3 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
6. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z
- 5 содержит аналог GLP-1, который имеет не более 2 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).
7. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z представляет собой производное GLP-1.
8. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z
- 10 представляет собой семаглутид.
9. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
10. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
- 15 липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
11. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где X представляет собой заместитель.
12. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y
- 20 представляет собой заместитель.
13. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y обладает пролонгирующим эффектом.
14. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y представляет собой пролонгирующий фрагмент.
- 25 15. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
16. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 6 и
- 30 Chem. 7.
17. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y характеризуется формулой IV:

$$A_5-A_4-A_3-A_2-A_1-$$
 (формула IV);
 где каждый из A_1 , A_2 и A_3 по отдельности выбран из группы, состоящей из Chem. 6, Chem. 7, Chem. 8, Chem. 9, Chem. 10 и Chem. 11, или отсутствует;
 где A_4 выбран из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7;
 где A_5 выбран из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.

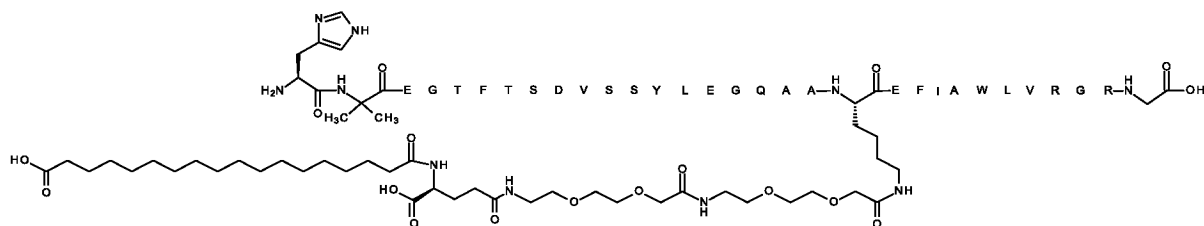
18. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где остатки A₅, A₄, A₃, A₂, A₁ соединены между собой посредством амидных связей.
19. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение выбрано из группы, состоящей из Chem. 14, Chem. 15, Chem. 16,
5 Chem. 17, Chem. 18, Chem. 19, Chem. 20, Chem. 21, Chem. 22, Chem. 23, Chem. 24, Chem. 25, Chem. 26 и Chem. 27.
20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из 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, и Chem. 27, или его фармацевтически
10 приемлемых соли, сложного эфира или амида.
21. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 14; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
22. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 15; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 15 23. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 16; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
24. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 17; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
25. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 18; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 20 26. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 19; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
27. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 20; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 25 28. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 21; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
29. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 22; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
30. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 23; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 30 31. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 24; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
32. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 25; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 35 33. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 26; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
34. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 27;

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

35. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение является пролекарством, где Z представляет собой исходное лекарственное средство, и где пролекарство характеризуется периодом полувыведения при превращении.
36. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2.
37. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4.
38. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2-7,4.
39. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется *in vitro* при 37°C и pH 7,2-7,4.
40. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется, как описано разделе «Общие способы измерения периода полувыведения при превращении».
41. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении является пригодным для перорального введения один раз в неделю.
42. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 5-21 суток.
43. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 7-21 суток.
44. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 8-21 суток.
45. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 9-21 суток.
46. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2, где период полувыведения при превращении составляет 5-21 суток.
47. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2, где период полувыведения при превращении составляет 7-21 суток.
48. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2, где период полувыведения при превращении составляет 8-21 суток.

49. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,2, где период полувыведения при превращении составляет 9-21 суток.
50. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
5 период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где период полувыведения при превращении составляет 5-21 суток.
51. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где период полувыведения при превращении составляет 7-21 суток.
- 10 52. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где период полувыведения при превращении составляет 8-21 суток.
53. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где
15 период полувыведения при превращении составляет 9-21 суток.
54. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении представляет собой период полувыведения пролекарства при превращении в лекарственное средство.
55. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
20 соединение характеризуется наблюдаемым конечным периодом полувыведения.
56. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения является пригодным для перорального дозирования один раз в неделю.
57. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
25 наблюдаемый конечный период полувыведения составляет более 100 часов при определении у мини-пигов.
58. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения составляет более 140 часов при определении у мини-пигов.
- 30 59. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения составляет менее 250 часов при определении у мини-пигов.
60. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
35 наблюдаемый конечный период полувыведения составляет менее 180 часов при определении у мини-пигов.

61. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения составляет 100-250 часов при определении у мини-пигов.
62. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения составляет 140-180 часов при определении у мини-пигов.
63. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении.
64. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется высокой биодоступностью при пероральном введении.
65. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении, схожей с таковой у семаглутида.
66. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении, не уступающей таковой у семаглутида.
67. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении по меньшей мере такой же высокой, как у семаглутида.
68. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении является подходящей для перорального дозирования один раз в неделю.
69. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение представляет собой пролекарство.
70. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где семаглутид представляет собой
- $N\text{-}\epsilon^{26}\text{-}[2\text{-}(2\text{-}\{2\text{-}(2\text{-}\{2\text{-}\{2\text{-}[(S)\text{-}4\text{-карбокси-}4\text{-}(17\text{-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино}]\text{этокси}\}\text{этокси)ацетиламино}]\text{этокси}\}\text{этокси)ацетил}][\text{Aib8,Arg34}]\text{GLP-1-(7-37)}$



71. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

72. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления для применения в качестве лекарственного препарата.

73. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления для применения в лечении (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

74. Фармацевтическая композиция по любому предыдущему варианту осуществления, для применения в качестве лекарственного препарата.

75. Фармацевтическая композиция по любому предыдущему варианту осуществления для применения в лечении (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

76. Способ лечения (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF) путем введения фармацевтически значимого количества соединения по любому предыдущему варианту осуществления субъекту, нуждающемуся в этом.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного

стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

- 5 79. Применение соединения по любому предыдущему варианту осуществления в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v)
- 10 нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

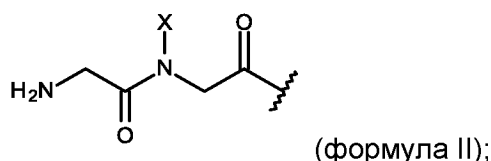
ПЕРЕЧЕНЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

- 15 1. Соединение, предусматривающее формулу I:

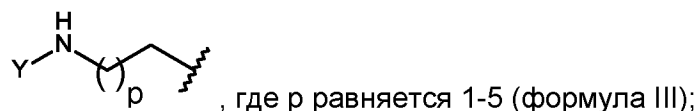
A – Z (формула I),

где Z предусматривает полипептид GLP-1;

где A характеризуется формулой II:



- 20 где X характеризуется формулой III:



где Y предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой;

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

- 25 2. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где N-концевая аминогруппа полипептида GLP-1 связана с A посредством амидной связи.
3. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где N-концевой остаток полипептида GLP-1 представляет собой His.
- 30 4. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где полипептид GLP-1 представляет собой аналог GLP-1.

5. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где полипептид GLP-1 представляет собой аналог GLP-1; и где аналог GLP-1 имеет не более 3 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37). (SEQ ID NO: 1).
- 5 6. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где полипептид GLP-1 представляет собой аналог GLP-1; и где аналог GLP-1 имеет не более 2 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37). (SEQ ID NO: 1).
7. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z
- 10 представляет собой производное GLP-1.
8. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Z представляет собой семаглутид.
9. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y
- 15 предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
10. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
11. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где X
- 20 представляет собой заместитель.
12. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где X обладает пролонгирующим эффектом.
13. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y
- представляет собой заместитель.
- 25 14. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y представляет собой пролонгирующий фрагмент.
15. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.
- 30 16. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7.
17. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где Y характеризуется формулой IV:
- 35 $A_5-A_4-A_3-A_2-A_1-$ (формула IV);
где каждый из A_1 , A_2 и A_3 по отдельности выбран из группы, состоящей из Chem. 6, Chem. 7, Chem. 8, Chem. 9, Chem. 10 и Chem. 11, или отсутствует;

где A_4 выбран из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7;

где A_5 выбран из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.

18. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где остатки A_5 , A_4 , A_3 , A_2 , A_1 соединены между собой посредством амидных связей.

5 19. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение выбрано из группы, состоящей из 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 и Chem. 34.

10 20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из 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, и Chem. 34, или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира или амида.

15 21. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 14; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

22. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 15; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

20 23. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 16; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

24. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 17; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

25. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 18; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

25 26. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 19; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

27. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 20; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

30 28. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 21; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

29. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 22; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

30. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 23; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

35 31. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 24; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

32. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 25;

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

33. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 26; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

34. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 27;

5 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

35. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 28; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

36. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 29; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

10 37. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 30; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

38. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 31; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

39. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 32;

15 или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

40. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 33; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

41. Соединение, где соединение представляет собой Chem. 34; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

20 42. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение представляет собой пролекарство, и Z представляет собой исходное лекарственное средство.

43. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение представляет собой пролекарство, и A представляет собой фрагмент

25 DKP.

44. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение представляет собой пролекарство, Z представляет собой исходное лекарственное средство, и A представляет собой фрагмент DKP.

45. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где 30 соединение представляет собой пролекарство и дипептид A с заместителем.

46. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется периодом полувыведения при превращении.

47. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется периодом полувыведения при превращении,

35 пригодным для дозирования один раз в неделю.

48. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется длительным периодом полувыведения при превращении.
49. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
5 период полувыведения при превращении измеряется *in vitro* при 37°C и pH 7,4.
50. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется, как описано разделе «Общие способы измерения периода полувыведения при превращении».
51. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
10 период полувыведения при превращении составляет по меньшей мере 3,0 суток.
52. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет по меньшей мере 3,5 суток.
53. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет по меньшей мере 4 суток.
- 15 54. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 3,0-21,0 суток.
55. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении составляет 3,0-14,0 суток.
56. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
20 период полувыведения при превращении составляет 3,5-14,0 суток.
57. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где период полувыведения при превращении составляет 3,5-14 суток.
58. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
25 период полувыведения при превращении измеряется при 37°C и pH 7,4, где период полувыведения при превращении составляет 4-14 суток.
59. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где период полувыведения при превращении представляет собой период полувыведения пролекарства при превращении в лекарственное средство.
- 30 60. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где исходное лекарственное средство характеризуется наблюдаемым конечным периодом полувыведения при введении пролекарства.
61. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
35 исходное лекарственное средство характеризуется наблюдаемым конечным периодом полувыведения, пригодным для дозирования один раз в неделю при введении пролекарства.

62. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где исходное лекарственное средство характеризуется длительным наблюдаемым конечным периодом полувыведения при введении пролекарства.
- 5 63. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения подходит для перорального дозирования один раз в неделю человеку при введении пролекарства.
64. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет
10 более 80 часов.
65. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет более 90 часов.
- 15 66. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет более 99 часов.
67. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
20 наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет менее 180 часов.
68. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
25 наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет 80-150 часов.
69. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
30 наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет 90-150 часов.
70. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет 99-120 часов.
- 35 71. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении.

72. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется высокой биодоступностью при пероральном введении.
73. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
5 соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении, схожей с таковой у семаглутида.
74. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении, не уступающей таковой у семаглутида.
- 10 75. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где соединение характеризуется биодоступностью при пероральном введении по меньшей мере такой же высокой, как у семаглутида.
76. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении является подходящей для
15 перорального дозирования один раз в неделю человеку.
77. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении определяется у собак породы бигль.
78. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении определяется у собак породы бигль
20 при введении таблеток, содержащих 3 мг соединения, 300 мг N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата натрия (SNAC) и 7,7 мг стеарата магния.
79. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л].
80. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
25 биодоступность при пероральном введении измеряется как $AUC/\text{доза}$ [кг*ч/л].
81. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении определяется, как описано в разделе «Общие способы измерения биодоступности при пероральном введении».
82. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где
30 биодоступность при пероральном введении измеряется как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] у собак породы бигль; и где $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] составляет более 0,10.
83. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] у собак породы бигль; и где $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] составляет более 0,15.
- 35 84. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] у собак породы бигль; и где $C_{max}/\text{доза}$ [кг/л] составляет более 0,20.

85. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как AUC/доза [кг*ч/л] у собак породы бигль; и где AUC/доза [кг*ч/л] составляет более 2,0.

86. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как AUC/доза [кг*ч/л] у собак породы бигль; и где AUC/доза [кг*ч/л] составляет более 5,0.

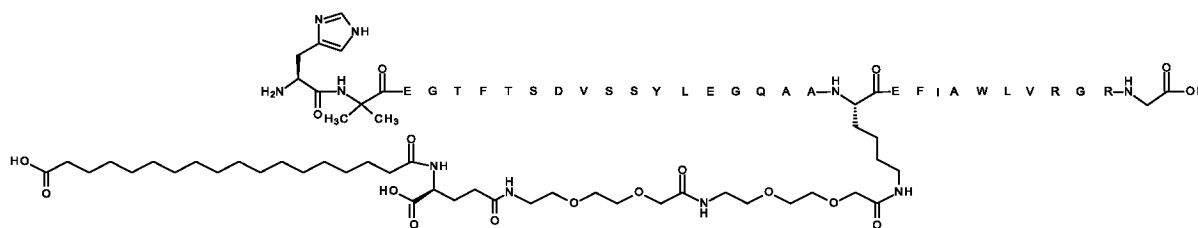
87. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где биодоступность при пероральном введении измеряется как AUC/доза [кг*ч/л] у собак породы бигль; и где AUC/доза [кг*ч/л] составляет более 10,0.

88. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления, где семаглутид представляет собой

N-ε²⁶-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-Карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этокси}этокси)ацетиламино]

этокси}этокси)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)



89. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из 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 и Chem. 34, или его фармацевтически приемлемых соли, сложного эфира или амида; и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

91. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления для применения в качестве лекарственного препарата.

92. Соединение по любому предыдущему варианту осуществления для применения в лечении (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii)

заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

93. Фармацевтическая композиция по любому предыдущему варианту осуществления, для применения в качестве лекарственного препарата.

5 94. Фармацевтическая композиция по любому предыдущему варианту осуществления для применения в лечении (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD),
10 (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

95. Способ лечения (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического
15 заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF) путем введения фармацевтически значимого количества соединения по любому предыдущему варианту осуществления субъекту, нуждающемуся в этом.

20 96. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

97. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому предыдущему варианту осуществления и по меньшей мере одно
25 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD),
30 (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

98. Применение соединения по любому предыдущему варианту осуществления в производстве лекарственного препарата для лечения
заболевания, выбранного из группы, состоящей из (i) диабета, (ii) ожирения, (iii)
35 неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD),

(vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).

ПРИМЕРЫ

- 5 Эта экспериментальная часть начинается со списка сокращений, за которым следует раздел, посвященный общим способам получения соединений, и раздел, посвященный способам измерения свойств, имеющих отношение к профилю воздействия. Для иллюстрации настоящего изобретения в каждый из разделов включен ряд конкретных примеров. Все иллюстративные соединения были
- 10 получены в соответствии с общими способами, описанными в настоящем документе. Приведенные в качестве примера соединения предусматривают аминокислотную последовательность из:

SEQ ID NO: 3

15 Сокращения

	Aib:	α -аминоизомасляная кислота	
	Boc:	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил	
	CAD:	детектор заряженного аэрозоля	
	Коллидин:	2,4,6-триметилпиридин	
20	DCM:	дихлорметан	
	DIC:	диизопропилкарбодиимид	
	DKP:	дикетопиперазин	
	DMF:	диметилформамид	
	D-PBS	фосфатно-буферный солевой раствор Дульбекко	
25	EDTA:	этилендиаминтетрауксусная кислота	
	Fmoc:	9-флуоренилметилоксикарбонил	
	Abg(N3)	N-(4-азидобутил)-глицин	
	Ado	8-амино-3,6-диоксооктановая кислота	
	Aeg(N3)	N-(2-азидоэтил)-глицин	
30	HFIP:	1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол	или
		гексафторизопропанол	
	HPLC:	высокоэффективная жидкостная хроматография	
	LC:	жидкостная хроматография	
	LCMS:	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	
35	MeCN	ацетонитрил	
	MQ:	Milli-Q	
	MS:	масс-спектрометрия	

	Mtt:	4-метилтритил
	OtBu:	трет-бутокси
	Oxyma Pure®:	этиловый эфир циано-гидроксииминоуксусной кислоты
	Pbf:	2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил
5	PBS	фосфатно-буферный солевой раствор
	RP:	обращенная фаза
	RP-HPLC:	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
	Sar:	саркозин
10	K. т.:	комнатная температура
	SEC:	размерно-эксклюзионная хроматография
	SNAC:	N-(8-(2-гидроксibenzoил)амино)каприлат натрия
	SPPS:	твердофазный синтез пептидов
	tBu:	трет-бутил
15	TCEP:	трис(2-карбоксиэтил)фосфин
	TFA:	трифторуксусная кислота
	TIPS:	триизопропилсилан
	Trt:	трифенилметил (тритил)
	UPLC:	сверхэффективная жидкостная хроматография
20	UV:	ультрафиолет

Общие способы получения соединений по настоящему изобретению

В одном аспекте производные по настоящему изобретению можно получать, как описано в примерах, приведенных в настоящем документе. В одном аспекте производные по настоящему изобретению можно получать, как известно в данной области техники, т. е. пептиды можно получать путем классического синтеза пептидов, например, твердофазным пептидным синтезом с использованием химии Boc или Fmoc или других хорошо известных методик, см., например., Greene and Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, «Organic Synthesis on solid Phase», Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, и «Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis», Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000.

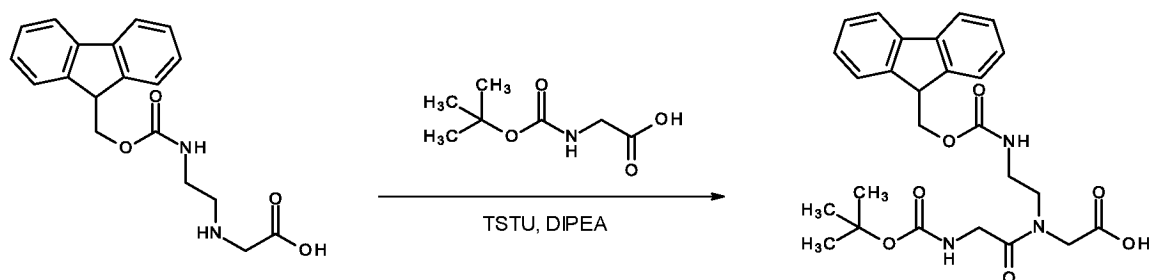
Структурные блоки из жирных кислот и специальных аминокислот

Синтез моно-трет-бутилового эфира октадеканедионовой кислоты осуществляли, как описано в WO 2010102886 (сс. 27-28). Соответствующие моно-трет-бутиловые эфиры C14-, C16- и C20-диацидов получали соответствующим образом. Синтез 10-(4-терт-бутоксикарбонилфеноксид)деканойной кислоты и 11-

(4-tert-бутоксикарбонилфенокси)ундеканоиновой кислоты осуществляли, как описано для 9-(4-tert-бутоксикарбонилфенокси)ундеканоиновой кислоты в WO 2011080103 (с. 131).

- 5 Fmoc-Ado-OH, H-Aeg(Fmoc)-OH*HCl, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-Glu-OtBu, Boc-Gly-OH, Fmoc-Sar-OH, Fmoc-Aeg(N3)-OH, Fmoc-Abg(N3)-OH, 3-азидопропан-1-амин, 3-азидопентан-1-амин и 3-азидогексан-1-амин были получены от Novabiochem, Iris Biotech или Enamine.

Синтез структурного блока Boc-Gly-Aeg(Fmoc)-OH



- 10 Растворяли Boc-Gly-OH (11,6 г, 66,0 ммоль) в DMF (300 мл) с последующим добавлением *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(*N*-сукцинимидил)уранил тетрафторбората (TSTU, 19,9 г, 66,0 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA, 35,0 мл, 199 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и одной порцией вводили H-Aeg(Fmoc)-OH*HCl (25,0 г, 66,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (600 мл), промывали водой (1 x 500 мл), 10% водным раствором лимонной кислоты (1 x 500 мл), 10% водным раствором бикарбоната натрия (1 x 500 мл) и соляным раствором (1 x 500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.
- 20 Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60, 0,040-0,063 мм; элюент: дихлорметан/метанол 4:1) с получением чистого Boc-Gly-Aeg(Fmoc)-OH в виде желтой пены. Выход: 27,0 г (82%). ¹H ЯМР спектр (300 МГц, AcOD-d₄, δ_H): 7,81 (d, J = 7,5 Гц, 2 H); 7,65 (d, J = 7,4 Гц, 2 H); 7,47-7,27 (m, 4 H); 4,57 (bs, 2 H); 4,32-3,96 (m, 5 H); 3,46 (bs, J = 42,0 Гц, 4 H); 1,46 (s, 9 H). LC-MS масса/заряд расч.: 498,2 (M+H)⁺. LC-MS масса/заряд обнаруженное значение: 498,2 (M+H)⁺.

Синтез пептидов

- Получение пептида осуществляли с помощью SPPS с использованием химических реакций на основе Fmoc на установке для твердофазного синтеза пептидов Prelude или Symphony X от Protein Technologies. Рекомендованным стандартом являются защищенные Fmoc-группой аминокислоты, используемые

в способах: Fmoc-Ala-OH, Boc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Lys(Mtt)-OH, поставляемые, например, Anaspec, Bachem, Iris Biotech или NovabioChem.

Использовали смолу Ванга, предварительно загруженную защищенным Fmoc-группой глицином (Fmoc-Gly-Wang). Последующие аминокислоты вводили пошагово с помощью установки для синтеза пептидов Prelude или Symphony X в соответствии с принципами SPPS.

- 10 Снятие защиты Fmoc достигали с помощью 20% пиперидина в DMF в течение 2 x 10 мин. Введение заместителя в альфа-положение N-концевой аминокислоты осуществляли с использованием стандартной защищенной Fmoc-группой аминокислоты. Реакцию сочетания пептидов выполняли с помощью DIC/Охума Pure. Сначала к смоле добавляли растворы аминокислота/Охума Pure
- 15 (0,3 M/0,3 M в DMF при 3-4-кратном молярном избытке). Затем добавляли такой же молярный эквивалент DIC (3 M в DMF). Время реакции сочетания составляло 1,5 часа. В некоторых случаях для достижения удовлетворительного уровня сочетания время реакции сочетания увеличивали или стадию сочетания повторяли. Последующую стадию укупорки выполняли с помощью 1 M уксусного ангидрида в DMF или DIPEA.

- Введение заместителя в первичную аминогруппу аминоэтилглицина (Aeg) обеспечивали с помощью Boc-Gly-Aeg(Fmoc)-OH. В качестве альтернативы введение заместителя в первичную аминогруппу аминоэтилглицина (Aeg) или
- аминобутилглицина (Abg) обеспечивали с помощью Fmoc-Aeg(N₃)-OH или Fmoc-
- 25 Abg(N₃)-OH соответственно с последующим удалением защитной Fmoc-группы и реакцией сочетания с Boc-Gly-OH с использованием стандартных условий. Защитную группу азидогруппы восстанавливали с помощью TCEP (3 экв.) в DMF (2 часа) затем вода MQ/DMF (25:75) (1 час). Смолу промывали с помощью DMF (6x). Далее введение заместителя в первичную аминогруппу осуществляли в
- 30 стандартных условиях.

- Введение аминопропилглицина, аминопентилглицина и аминогексилглицина обеспечивали путем бромоацетилирования альфа-амин пептидил-связанного семаглутида с бромоацетиловым ангидридом (10 экв.) в DCM (10 часов). После
- сушки и промывания с помощью DMF (6x) смолу обрабатывали 3-азидопропан-1-
- 35 амином, 3-азидопентан-1-амином или 3-азидогексан-1-амином соответственно (10 экв.) и DIPEA (20 экв.) в DMF (3 часа). Смолу промывали DMF (6x) перед сочетанием с Boc-Gly-OH с использованием стандартных условий.

Защитную группу азидогруппы последовательно восстанавливали с помощью ТСЕР (3 экв.) в DMF (2 часа), затем вода MQ/DMF (25:75) (1 час). Далее введение заместителя в первичную аминогруппу осуществляли с использованием стандартных условий.

- 5 Для введения заместителя в эпсилон-азот лизина в положении 26 использовали Fmoc-Lys(Mtt)-ОН. Группу Mtt удаляли посредством обработки с помощью HFIP/DCM/TIPS (75:22,5:2,5) (2 x 20 мин) и затем промывали с помощью DCM и DMF перед введением заместителя в эпсилон-азот Lys.

Общий способ расщепления

- 10 Пептиды расщепляли с помощью TFA/TIPS/H₂O/DTT (95:2:2:1) в течение 2 часов, после чего раствор сливали в холодный диэтиловый эфир и центрифугировали. Простой эфир декантировали и пептид промывали простым эфиром два раза.

Общий способ очистки и количественного определения производного

- 15 Неочищенный пептид растворяли в 50% уксусной кислоте в воде MQ и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (Waters Delta Prep 4000) на колонке, содержащей C18-силикагель. Элюирование проводили с возрастающим градиентом MeCN в воде MQ, содержащей 0,1% TFA. Соответствующие фракции анализировали с помощью UPLC. Фракции, содержащие чистый целевой пептид, объединяли. Полученный раствор анализировали (UPLC, LCMS) и производное
- 20 пептида количественно определяли с помощью детектора HPLC, специфичного для CAD (Vanquish Thermo-Fischer HPLC-CAD). Продукт дозировали в стеклянные флаконы. Флаконы укупоривали стекловолоконными префильтрами Millipore. В результате сублимационной сушки получали трифторацетатную соль производного в виде белого твердого вещества.

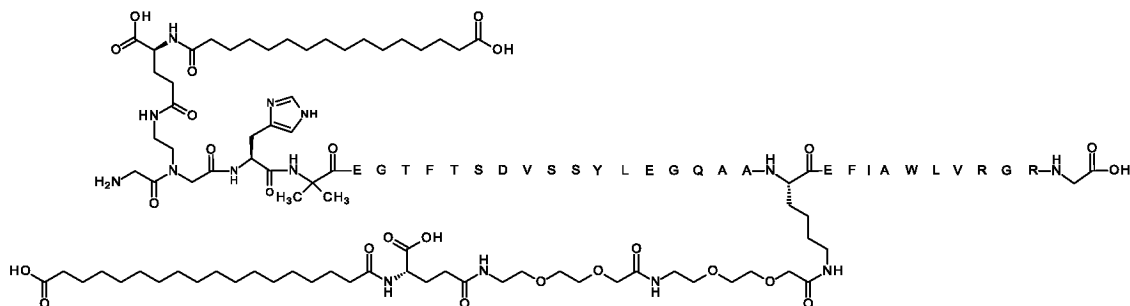
- 25 Общие способы LCMS

Система	LC-система: Waters Acquity UPLC H Class Колонка: Waters Acquity BEH, C-18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 50 мм Детектор: Waters Xevo G2-XS QTof
Настройка детектора	Способ ионизации: ES Диапазон сканирования: 50 – 4000 а. е. м. Режим работы: Режим разрешения для MS положительный/отриц.: положительный режим Напряжение: Капилляр 3,00 кВ Конус для образцов: 40 В Источник: 80 В Температура: Источник 150°C

	Опустошение: 500°C Время сканирования: 0,500 с Задержка между сканированиями: 0,014 с
Условия	Линейный градиент: от 5 % до 95 % В, Время работы градиента: 4,0 минуты Общее время работы : 7,0 минуты Расход: 0,4 мл/мин Температура колонки: 40°C
Элюенты	Растворитель А: 99,90 % вода MQ, 0,1% муравьиная кислота Растворитель В: 99,90 % ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота Растворитель С: 99,90 % вода MQ 0,1% TFA Градиент: А 90-0%, В 5-95%, С 5%
Результаты	Обнаруженная масса представляет собой обнаруженную моноизотопную массу ((M+z)/z) соединения. Рассчитанная масса представляет собой моноизотопную массу (M+z)/z, рассчитанную для данного соединения.

Пример 1

Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадеcanoиламино)бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



5 Chem. 14

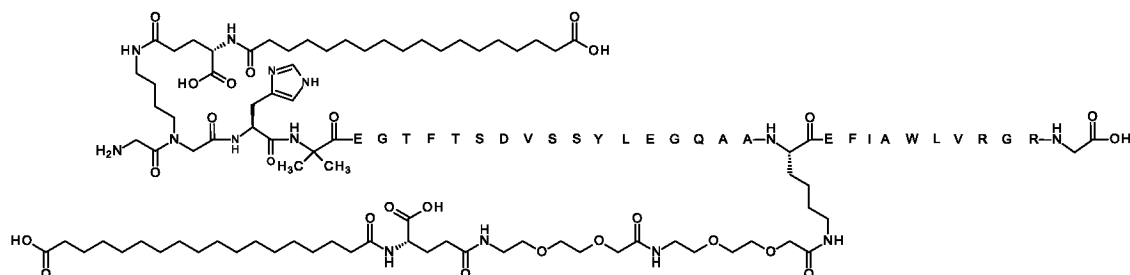
LCMS

Рассчитанная масса: M/3 = 1556,15; M/4 = 1167,36; M/5 = 934,09

Обнаруженная масса M/3 = 1556,06; M/4 = 1167,30; M/5 = 934,04

Пример 2Gly-N^α-4-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутил-Gly-семаглутид



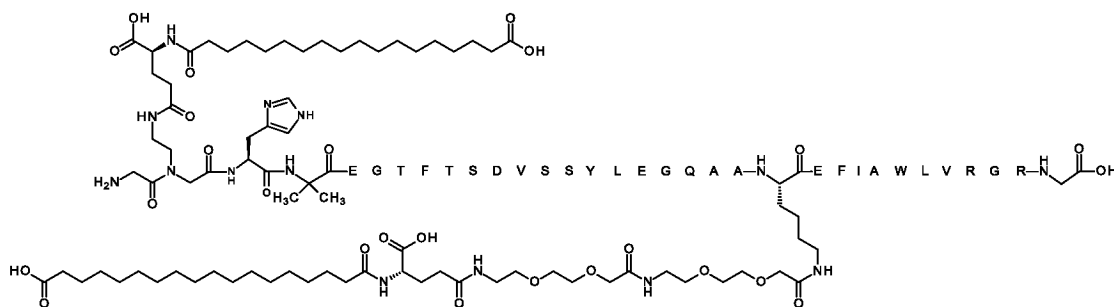
5 Chem. 15

Рассчитанная масса: M/3 = 1574,84; M/4 = 1181,38; M/5 = 945,30

Обнаруженная масса: M/3 1575,05; M/4 = 1181,54; M/5 = 945,43

Пример 3Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(17-

10 карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 16

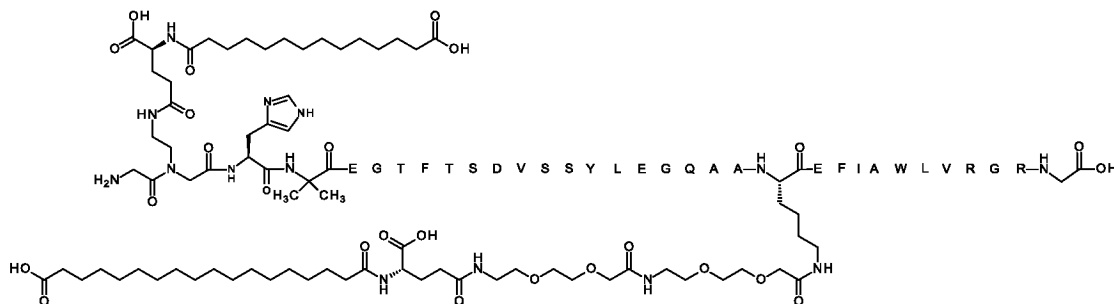
LCMS

Рассчитанная масса: M/3 = 1565,49; M/4 = 1174,37; M/5 = 939,67

15 Обнаруженная масса: M/3 = 1565,71; M/4 = 1174,53; M/5 = 939,83

Пример 4Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(13-

карбокситридеканоиламино)бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



20 Chem. 17

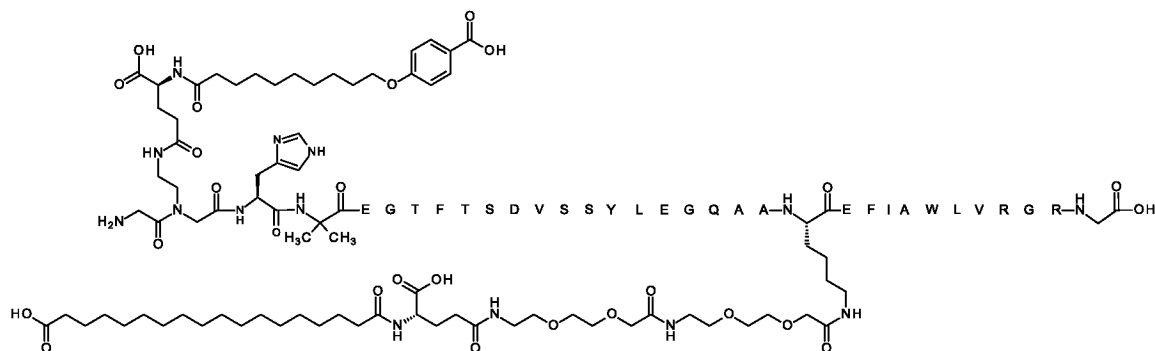
LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1546,81$; $M/4 = 1160,36$; $M/5 = 928,49$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1546,83$; $M/4 = 1160,37$; $M/5 = 928,49$

Пример 5

- 5 Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-[10-(4-карбоксифенокси)деcanoиламино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 18

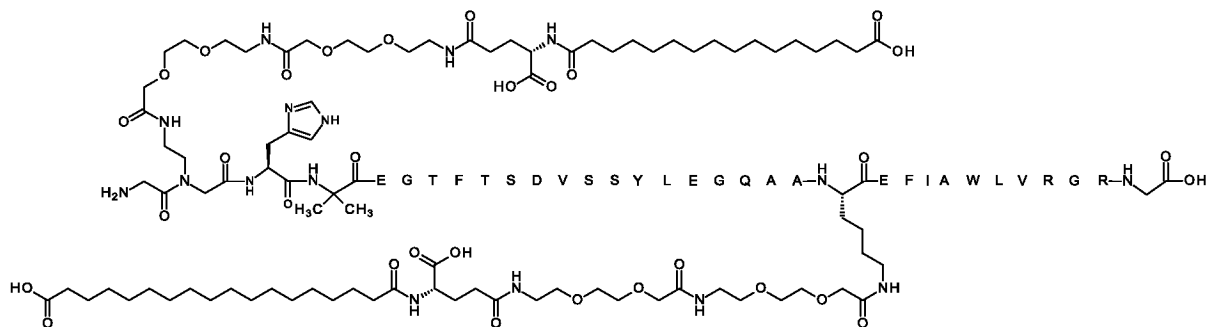
LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1563,47$; $M/4 = 1172,86$; $M/5 = 938,49$

- 10 Обнаруженная масса: $M/3 = 1563,48$; $M/4 = 1172,85$; $M/5 = 938,48$

Пример 6

- Gly-N^α-2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этил-Gly-семаглутид



15

Chem. 19

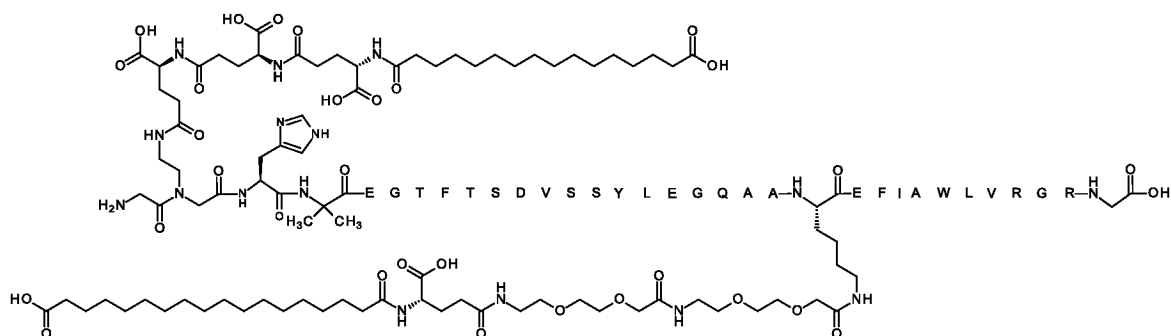
LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1652,86$; $M/4 = 1239,90$; $M/5 = 992,12$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1652,89$; $M/4 = 1239,91$; $M/5 = 992,13$

- 20 Пример 7

- Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид

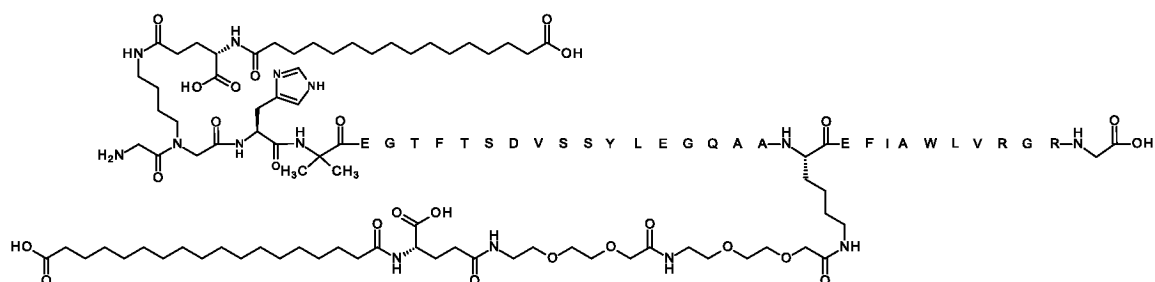


Chem. 20

LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1642,18$; $M/4 = 1231,88$; $M/5 = 985,71$ 5 Обнаруженная масса: $M/3 = 1642,20$; $M/4 = 1231,89$; $M/5 = 985,72$ Пример 8

Gly- N^{α} -4-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутил-Gly-семаглутид

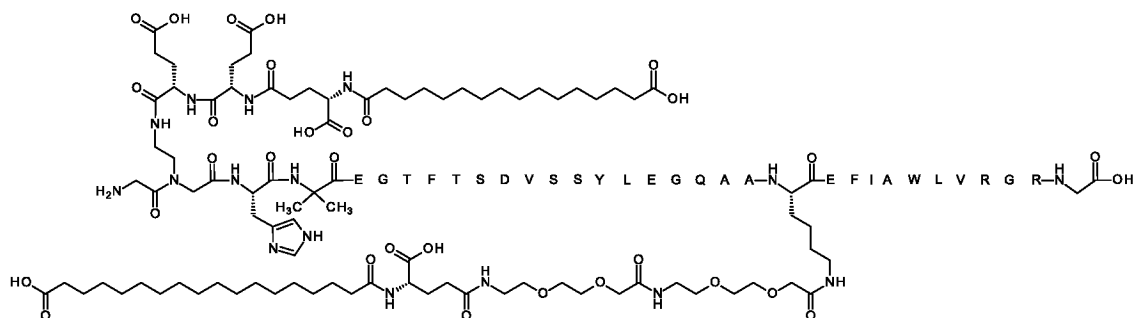


10 Chem. 21

LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1565,49$; $M/4 = 1174,37$; $M/5 = 939,70$ Обнаруженная масса: $M/3 = 1565,76$; $M/4 = 1174,57$; $M/5 = 939,87$ Пример 9

15 Gly- N^{α} -2-[[[(2S)-4-Карбокси-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 22

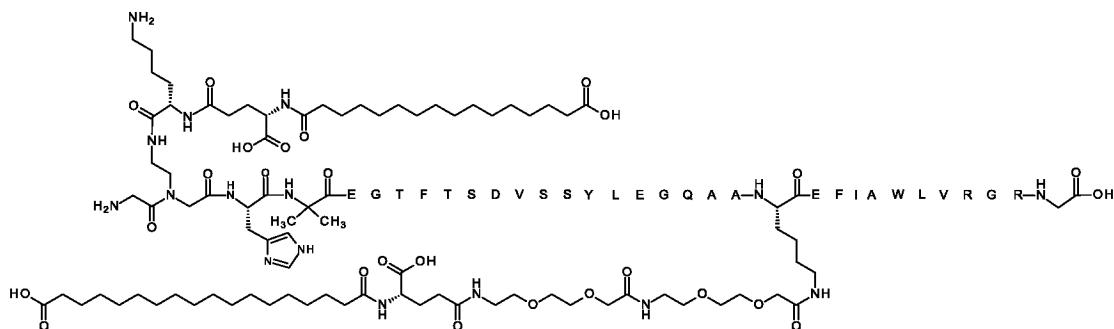
20 LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1642,18$; $M/4 = 1231,88$; $M/5 = 985,71$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1642,19$; $M/4 = 1231,89$; $M/5 = 985,71$

Пример 10

- 5 Gly-N^α-2-[[[(2S)-4-Карбокси-2-[[[(2S)-4-карбокси-2-[[[(4S)-4-карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 23

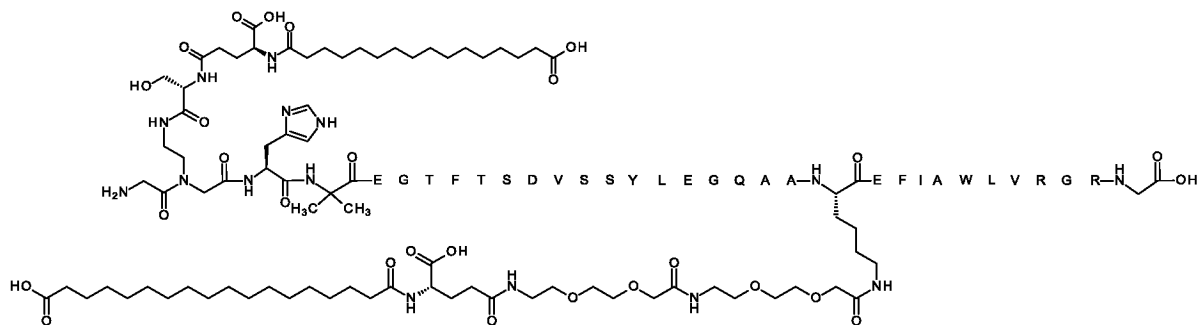
LCMS

- 10 Рассчитанная масса: $M/3 = 1598,85$; $M/4 = 1199,39$; $M/5 = 959,71$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1598,87$; $M/4 = 1199,40$; $M/5 = 959,72$

Пример 11

- 15 Gly-N^α-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 24

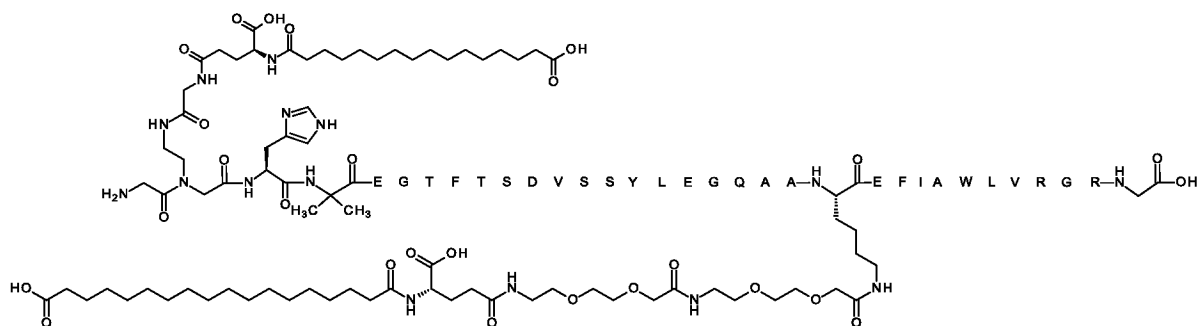
LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1585,16$; $M/4 = 1189,12$; $M/5 = 951,50$

- 20 Обнаруженная масса: $M/3 = 1585,17$; $M/4 = 1189,11$; $M/5 = 951,49$

Пример 12

Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]ацетил]амино]этил-Gly-семаглутид



5 Chem. 25

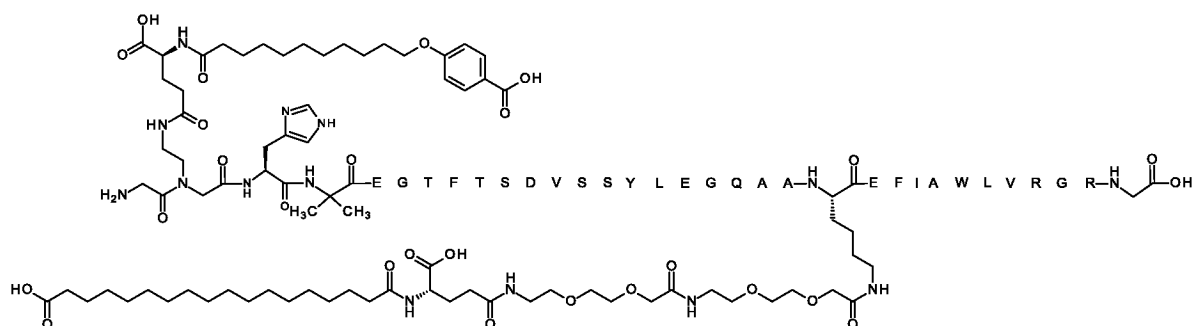
LCMS

Рассчитанная масса: M/3 = 1575,16; M/4 = 1181,63; M/5 = 945,50

Обнаруженная масса: M/3 = 1575,18; M/4 = 1181,63; M/5 = 945,50

Пример 13

10 Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-[11-(4-карбоксифенокси)ундеканоиламино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 26

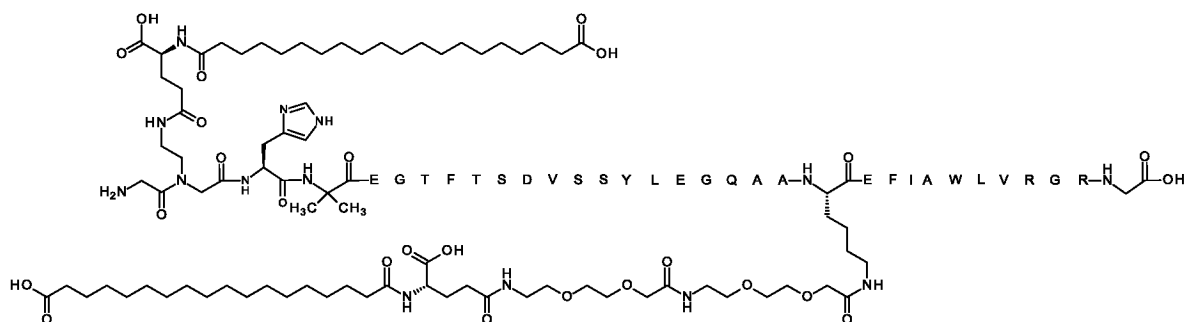
LCMS

15 Рассчитанная масса: M/3 = 1568,14; M/4 = 1176,35; M/5 = 941,28

Обнаруженная масса: M/3 = 1568,16; M/4 = 1176,36; M/5 = 941,29

Пример 14

Gly-N^α-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(19-карбоксинадеканоиламино)бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид

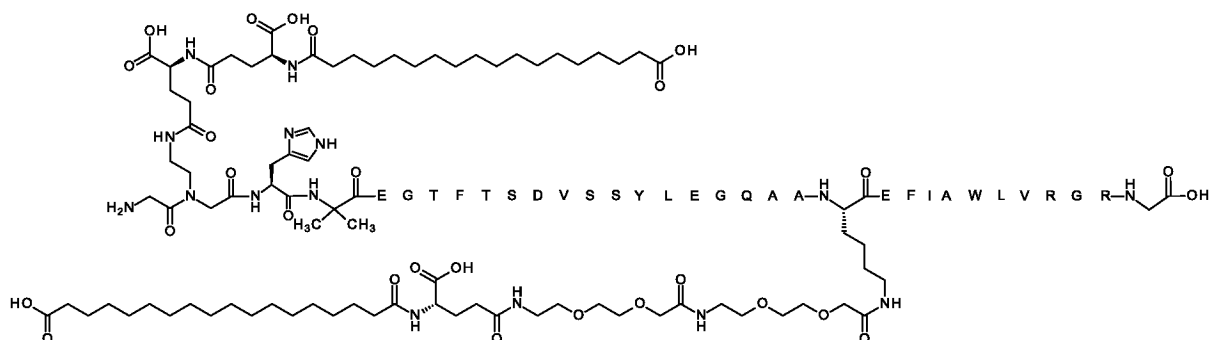


Chem. 27

LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1574,84$; $M/4 = 1181,39$; $M/5 = 945,31$ 5 Обнаруженная масса: $M/3 = 1574,85$; $M/4 = 1181,38$; $M/5 = 945,30$ Пример 15

Gly-N^a-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-[[[(4S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



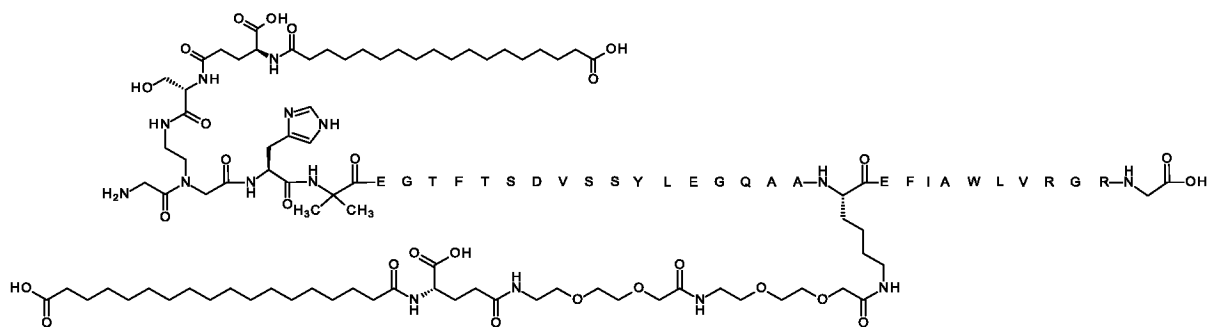
10

Chem. 28

LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1608,51$; $M/4 = 1206,63$; $M/5 = 965,50$ Обнаруженная масса: $M/3 = 1608,57$; $M/4 = 1206,67$; $M/5 = 965,53$ 15 Пример 16

Gly-N^a-2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]-3-гидроксипропаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 29

LCMS

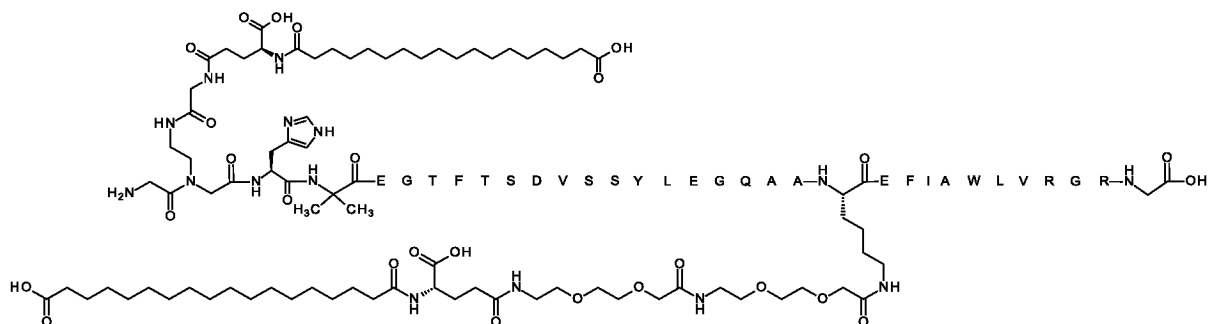
Рассчитанная масса: $M/3 = 1595,46$; $M/4 = 1196,85$

5 Обнаруженная масса: $M/3 = 1595,23$; $M/4 = 1196,90$

Пример 17

Gly-N^a-2-[[2-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]ацетил]амино]этил-Gly-семаглутид



10 Chem. 30

LCMS

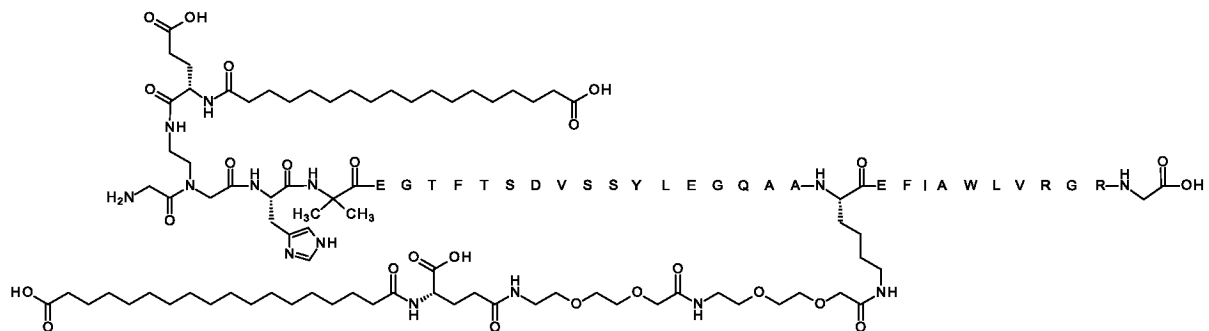
Рассчитанная масса: $M/3 = 1584,50$; $M/4 = 1188,62$; $M/5 = 951,10$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1584,57$; $M/4 = 1188,66$; $M/5 = 951,12$

Пример 18

15 Gly-N^a-2-[[[(4S)-4-Карбокси-2-(17-

карбоксигептадеканоиламино)бутаноил]амино]этил-Gly-семаглутид



Chem. 31

LCMS

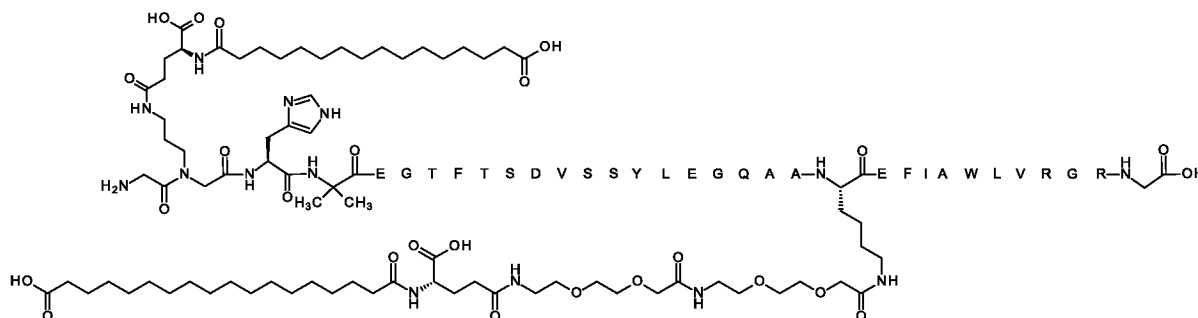
Рассчитанная масса: $M/3 = 1566,44$; $M/4 = 1175,08$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1566,13$; $M/4 = 1174,86$

Пример 19

Gly-N^a-3-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-

- 5 карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]пропил-Gly-семаглутид



Chem. 32

LCMS

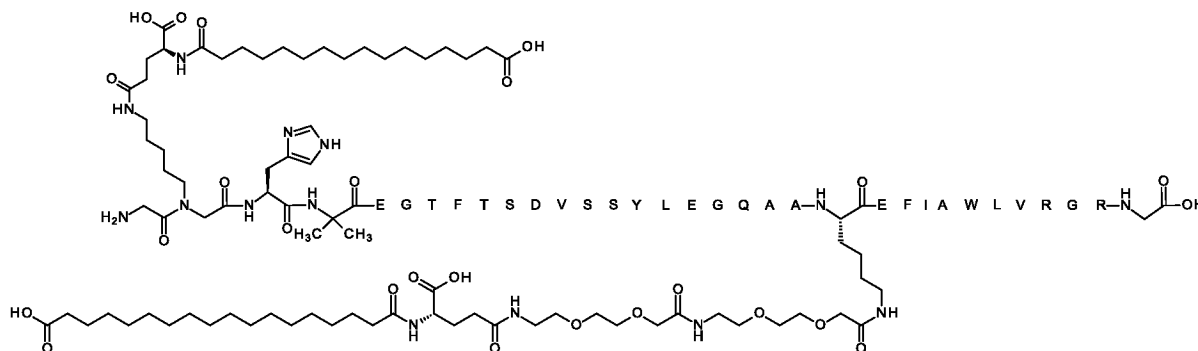
Рассчитанная масса: $M/3 = 1560,82$; $M/4 = 1170,87$; $M/5 = 936,89$

- 10 Обнаруженная масса: $M/3 = 1560,89$; $M/4 = 1170,91$; $M/5 = 937,12$

Пример 20

Gly-N^a-5-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-

карбоксипентадеканоиламино)бутаноил]амино]пентил-Gly-семаглутид



- 15 Chem. 33

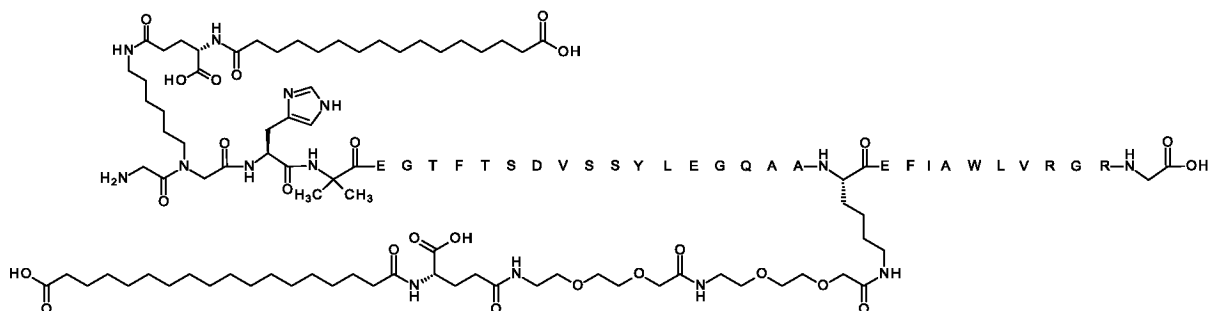
LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1570,16$; $M/4 = 1177,87$; $M/5 = 942,50$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1570,25$; $M/4 = 1177,93$; $M/5 = 942,53$

Пример 21

Gly-N^a-6-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадекааноиламино)бутаноил]амино]гексил-Gly-семаглутид



5 Chem. 34

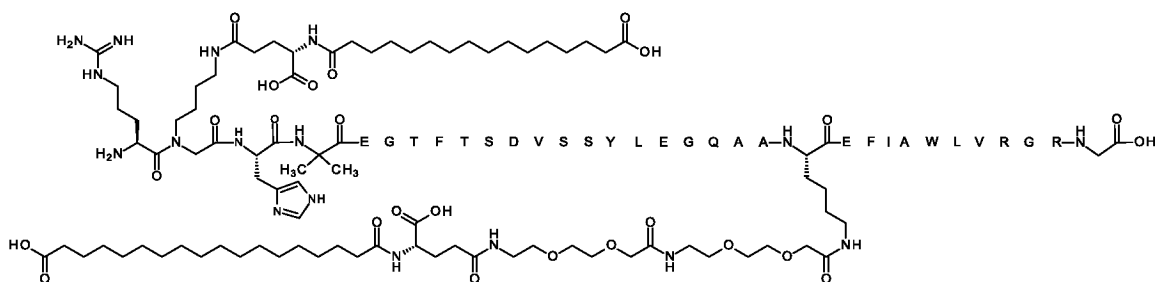
LCMS

Рассчитанная масса: M/3 = 1574,84; M/4 = 1181,38; M/5 = 945,30

Обнаруженная масса: M/3 = 1574,92; M/4 = 1181,43; M/5 = 945,34

Пример 22 – эталонное соединение

10 Arg-N^α-4-[[[(4S)-4-Карбокси-4-(15-карбоксипентадекааноиламино)бутаноил]амино]бутил-Gly-семаглутид



Chem. 35

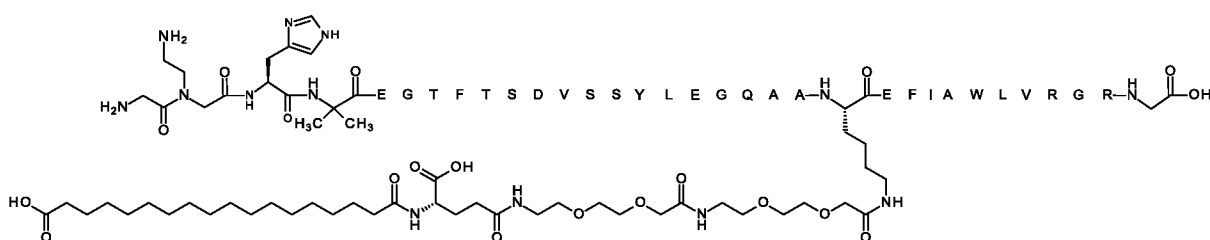
LCMS

15 Рассчитанная масса: M/3 = 1598,52; M/4 = 1199,14; M/5 = 959,51

Обнаруженная масса: M/3 = 1598,80; M/4 = 1199,36; M/5 = 959,69

Пример 23 – эталонное соединение

Gly-N^a-2-(аминоэтил)-Gly-семаглутид



20 Chem. 36

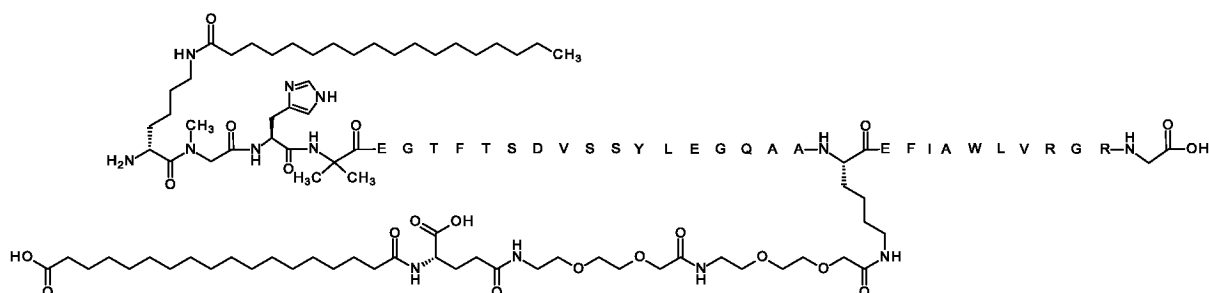
LCMS

Рассчитанная масса: M/3 = 1423,73; M/4 = 1068,05; M/5 = 854,64

Обнаруженная масса: $M/3 = 1423,79$; $M/4 = 1068,09$; $M/5 = 854,67$

Пример 24 – эталонное соединение

N^{ϵ} -Октадеканоил-DLys-Sar-семаглутид



5 Chem. 37

LCMS

Рассчитанная масса: $M/3 = 1526,50$; $M/4 = 1145,13$; $M/5 = 916,30$

Обнаруженная масса: $M/3 = 1526,76$; $M/4 = 1145,32$; $M/5 = 916,46$

10 **Общие способы измерения периода полувыведения при превращении**

Этот анализ проводили для изучения периода полувыведения при превращении пролекарства в лекарственное средство, для пролекарств по настоящему изобретению. Период полувыведения при превращении изучали *in vitro* при pH 7,4 после инкубации при 37°C.

- 15 Исходные растворы пептидов получали путем растворения сублимированного порошка в буфере PBS до целевого уровня 200 мкМ. PBS-буфер представлял собой фосфатно-буферный солевой раствор Дульбекко без $CaCl_2$ и $MgCl_2$, Gibco 14190-094, доведенный до pH = 7,4. pH исходных растворов пептидов доводили до 7,4 с помощью 0,02 M HCl или 0,02 M NaOH. Образцы заполняли в пробирки
- 20 для HPLC Agilent с фиксированной вставкой. Флаконы закупоривали для предотвращения испарения. Флаконы для HPLC инкубировали при 37°C, образцы отбирали в разные временные точки в течение 2 недель, замораживали при -80°C и хранили при -20°C до анализа.

- Анализ образцов осуществляли с применением UPLC в сочетании с UV-
- 25 детектированием при 215 нм и MS (UPLC-UV-MS). Один мкл образца вводили в UPLC Waters Acquity с проточной системой ввода через иглу и в колонку Waters Acquity CSH C18 (1*150 мм) с размером частиц 1,7 мкм и выдерживали при температуре 55°C. Осуществляли подачу с расходом 100 мкл/мин с помощью насоса с управлением растворителем Binary с 0,1% муравьиной кислоты в воде в
- 30 качестве растворителя А и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле в качестве

растворителя В. Градиентное элюирование осуществляли с использованием 15-32% В от 0 до 4 мин, затем 32-48% В от 4 до 54 мин.

- Идентичность пролекарства подтверждали с помощью MS, и чистоту пика, площадь%, от УФ-сигнала при 215 нм наносили на график в виде натурального логарифма от времени, и наклон (k) использовали для расчета периода полувыведения первого порядка ($T_{1/2} = T_{1/2} = \ln(2)/k$).

Пример 25

- Период полувыведения пролекарства при превращении в лекарственное средство для соединений по настоящему изобретению измеряли, как описано в разделе «Общие способы измерения периода полувыведения при превращении». Результаты представлены в **таблице 2**. Все соединения по настоящему изобретению характеризовались периодом полувыведения при превращении, составляющим 3,6 суток или более. Соединения по настоящему изобретению характеризуются удивительно высоким периодом полувыведения при превращении.

Таблица 2: Период полувыведения при превращении

Соединение	Период полувыведения при превращении [дни]	Соединение	Период полувыведения при превращении [дни]
Chem. 14	4,4	Chem. 26	4,9
Chem. 15	4,2	Chem. 27	4,7
Chem. 16	4,7	Chem. 28	6,9
Chem. 17	4,4	Chem. 29	9,1
Chem. 18	4,8	Chem. 30	8,4
Chem. 19	3,7	Chem. 31	8,0
Chem. 20	5,6	Chem. 32	3,6
Chem. 21	3,9	Chem. 33	3,8
Chem. 22	7,2	Chem. 34	3,7
Chem. 23	5,5	Chem. 35	0,7
Chem. 24	6,7	Chem. 36	24,1
Chem. 25	6,1	Chem. 37	2,5

Общие способы измерения конечного периода полувыведения

- Анализ выполняли для изучения конечного периода полувыведения лекарственного средства, введенного в свободной форме, или для изучения

наблюдаемого конечного периода полувыведения лекарственного средства (т. е. исходного лекарственного средства), введенного в виде пролекарства. Конечный период полувыведения изучали у мини-пигов.

Трех (3) мини-пигов породы Göttingen (около 25 кг) оснащали двумя
 5 центральными катетерами. Один катетер использовали для дозирования в/в, например, с 10 нмоль/кг (0,05 мл/кг) тестируемого соединения, помещенного в подходящий состав, такой как фосфат, пропиленгликоль и полисорбат, pH 7,4, и промытого физраствором. После дозирования образцы крови (0,8 мл) отбирали через второй катетер в заранее определенные временные точки (0-3 недели).
 10 Образцы центрифугировали, и 0,2 мл плазмы крови использовали для биоанализа.

Биоанализ осуществляли следующим образом: образцы плазмы крови измельчали с помощью осаждения белков и анализировали с помощью турбопоточной LCMS. Калибраторы получали путем добавления в контрольную
 15 плазму крови соответствующего вида тестируемого соединения, обычно в диапазоне от 0,5 до 500 нМ. Калибраторы, контрольные образцы плазмы крови и исследуемые образцы осаждали 3 объемами этанола с последующим центрифугированием при 6300 об/мин при 4°C в течение 30 минут. В матрицах, где наблюдались более высокие фоновые помехи, проводили второе осаждение
 20 ацетонитрилом в соотношении 1:1. Супернатанты разбавляли водой, содержащей 1% муравьиной кислоты в соотношении 1:2 (или 1:1). Образцы анализировали с помощью турбопоточной LCMS с использованием турбопоточной колонки Cyclone (TurboFlow Cyclone 0,5 x 50 мм, Thermo Fischer Scientific) при комнатной температуре и с применением аналитической колонки
 25 Aeris Peptide 3,6 мкм XB-C18 (2,1 x 50 мм, Phenomenex) при 60°C. Использовали градиентное элюирование с использованием подвижной фазы А (состоящей из воды Milli-Q с 1% муравьиной кислоты и 5% метанола/ацетонитрила (50/50)) и подвижной фазы В (состоящей из метанола/ацетонитрила (50/50) с 1% муравьиной кислоты и 5% воды Milli-Q). В качестве детектора в режиме
 30 мониторинга избранного иона использовали масс-спектрометр QExactive Plus. Для расчета концентрации в образцах плазмы крови использовали линейные калибровочные кривые (с массой 1/x²).

Оценивали профили концентрации плазмы крови (в зависимости от времени) тестируемых соединений и оценивали стандартные фармакокинетические
 35 параметры с помощью некомпартментного анализа (NCA) с использованием WinNonlin Phoenix 64 (версия 8.10, CERTARA). Конечный период полувыведения и/или наблюдаемый конечный период полувыведения оценивали с помощью

модели наилучшего соответствия, оптимизирующей R^2 . Для подгонки данных была построена модель с использованием дополнения NMLE к Phoenix 64 (версия 8.10, CERTARA).

Пример 26

- 5 Конечный период полувыведения и/или наблюдаемый конечный период полувыведения измеряли, как описано в разделе «Общие способы измерения конечного периода полувыведения». Конечный период полувыведения семаглутида, введенного в свободной форме, у мини-пигов составлял 69 часов. Наблюдаемый конечный период полувыведения четырех соединений по
- 10 настоящему изобретению, а также эталонного соединения, представлен в **таблице 3**. Наблюдаемый конечный период полувыведения (высвободившийся семаглутид) соединений по настоящему изобретению составлял по меньшей мере 100 часов. Соединения по настоящему изобретению характеризуются удивительно высоким наблюдаемым конечным периодом полувыведения, и это
- 15 является доказательством концепции технологии пролекарств, заявленной в настоящем документе.

Таблица 3: Наблюдаемый конечный период полувыведения у мини-пигов

Соединение	Наблюдаемый конечный период полувыведения [часы]
Тест 1	100
Тест 2	101
Тест 3	105
Тест 4	109
Chem. 37	78

20 **Общие способы измерения биодоступности при пероральном введении**

- Этот анализ выполняли для измерения биодоступности при пероральном введении соединения. С помощью анализа определяли воздействие тестируемого соединения после перорального введения собакам породы бигль, как описано соответствующими фармакокинетическими параметрами и кривыми
- 25 концентрации в плазме крови.

Получение таблеток для перорального введения: таблетки, содержащие тестируемое соединение, используемое для описанного в настоящем документе

анализа, представляли собой таблетки на основе SNAC с немедленным высвобождением. Исследуемое соединение было высушено распылением в виде нейтральной натриевой соли (pH 7 - 8). Сухую грануляцию проводили путем вальцевания на Gerteis MINI-PACTOR. Таблетки, содержащие 3 мг тестируемого соединения, 300 мг N-(8-(2-гидроксibenзоил)амино)каприлата натрия (SNAC) и 7,7 мг стеарата магния, получали на установке Kilian Style One с использованием штампов 7,2 x 12 мм.

Определение абсорбции после перорального введения: использовали восемь (8) кобелей породы бигль, возрастом от 1 до 5 лет и весом около 10-12 кг в начале исследований. Собак содержали группами в манежах (цикл 12 часов света : 12 часов темноты) и кормили индивидуально и строго один раз в день кормом для взрослых собак средних размеров Royal Canin (Royal Canin Products, филиал в Китае, или Brogaarden A/S, Дания). По мере возможности ежедневно допускалась физическая активность и взаимодействие в группах. Собак использовали для повторных фармакокинетических исследований с использованием подходящего периода вымывания между последовательными введениями доз. Перед началом первого фармакокинетического исследования обеспечивали соответствующий период акклиматизации. Все манипуляции по обращению, введению дозы и отбору образцов крови животных осуществлял обученный и квалифицированный персонал. Перед проведением исследований собакам не давали пищу в течение ночи и от 0 до 4 ч после введения дозы. Кроме того, собакам ограничивали доступ к воде в период за 1 час до введения дозы и до 4 часов включительно после введения дозы, но при этом обеспечивали доступ к воде ad libitum в течение всего остального периода.

Таблетки, содержащие тестируемое соединение, вводили следующим образом: за 10 минут до введения таблеток собакам подкожно вводили приблизительно 3 нмоль/кг SEQ ID NO: 4. Таблетки помещали в заднюю часть ротовой полости собаки, чтобы предотвратить разжевывание. Затем ротовую полость закрывали и с помощью шприца вводили 10 мл или 50 мл питьевой воды для облегчения проглатывания таблетки. Образцы крови собирали в предварительно определенные моменты времени вплоть до 336 ч после введения, чтобы адекватным образом охватить полный профиль абсорбции, зависимость концентрации в плазме крови от времени, для пролекарства. В каждый момент времени сбора образца крови в 1,5-мл пробирку, покрытую EDTA, собирали примерно 1,2 мл цельной крови и пробирку аккуратно прокручивали для обеспечения перемешивания образца с EDTA. Затем образцы крови замораживали до центрифугирования (4 мин, 4°C, 4000 об/мин). Плазму крови

пипеткой переносили в пробирки Micronic на сухой лед и держали при -20°C до проведения анализа. Образцы крови собирали в зависимости от обстоятельств, например из venflon, установленного в подкожной вене предплечья на передней лапе, в течение первых 2 часов и затем с помощью шприца из яремной вены в
5 остальные моменты времени (спускали первые несколько капель из venflon, чтобы удалить солевой раствор гепарина из образцов, полученных из venflon).

Биоанализ осуществляли следующим образом: концентрацию тестируемого соединения в плазме крови определяли посредством осаждения белков плазмы и анализировали способом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-

10 MS). Калибраторы получали посредством добавления аналитов в контрольную плазму крови собак для достижения конечных концентраций в диапазоне, как правило, от 2 до 200 нМ. Калибраторы, контрольные образцы плазмы крови или исследуемые образцы получали для LC-MS посредством осаждения белков путем добавления 3 объемов этанола с последующим центрифугированием при
15 4000 об/мин при 4°C в течение 1 ч. Супернатант разбавляли 2 объемами воды Milli-Q, содержащей 1% муравьиной кислоты, перед введением в систему LC-MS.

Использовали систему Transcend II Interface Module SRD3200 от Thermo Scientific (Waltham, MA, USA), соединенную с масс-спектрометром Orbitrap Exploris 240 от Thermo Scientific. LC была оснащена колонкой Cyclone (CH-953288, Thermo Scientific) в качестве первой размерной улавливающей колонки и Poroshell 120 SB-C18 2,7 мкм в качестве аналитической колонки (2,1 x 50 мм от Agilent, Santa Clara, CA, США). Состав подвижной фазы загрузочного насоса следующий: подвижная фаза А состоит из 95% воды Milli-Q, 2,5% ацетонитрила, 2,5% метанола и 0,1% муравьиной кислоты; подвижная фаза В состоит из 47,5%
25 ацетонитрила, 47,5% метанола, 5% воды Milli-Q и 0,1% муравьиной кислоты.

Представляющий интерес аналит загружали из турбопоточной колонки при 30% В во вторую размерную аналитическую колонку. Градиентное элюирование проводили в насосе для элюирования с использованием подвижной фазы А (95% воды Milli-Q, 2,5% ацетонитрила, 2,5% метанола и 0,1% муравьиной кислоты) и
30 подвижной фазы В (47,5% ацетонитрила, 47,5% метанола, 5% воды Milli-Q и 0,1% муравьиной кислоты) с нарастающим градиентом от 0% подвижной фазы В до 70% подвижной фазы В за 0,25 минуты, от 70% подвижной фазы В до 80% подвижной фазы В за 1,17 минуты, а затем от 80% подвижной фазы В до 95% подвижной фазы В за 1,17 минуты. Прибор Orbitrap Exploris 240 работал в
35 режиме положительной ионизации с режимом сканирования параллельного мониторинга реакции (PRM). Линейные калибровочные кривые (взвешивание 1/x²) использовали для расчета концентраций тестируемого соединения в

образцах плазмы крови для определения максимальной концентрации в плазме (C_{max}). Образцы контроля качества были включены для аналитов. Отклонение между номинальной и расчетной концентрацией в калибраторах и образцах контроля качества было ниже 15%, а в образце LLOQ - ниже 20%. Оценивали

5 профиль концентрации тестируемого соединения в плазме крови (в зависимости от времени) и оценивали стандартные фармакокинетические параметры с помощью некомпартментного анализа (NCA) с использованием WinNonlin Phoenix 64 (версия 8.10, CERTARA). Результаты были представлены в виде нормализованных по дозе профилей концентрации в плазме крови (в

10 зависимости от времени), а также скорректированной по дозе максимальной концентрации в плазме ($C_{max}/\text{Доза}$) и скорректированной по дозе площади под кривой ($AUC/\text{Доза}$).

Пример 27

Биодоступность при пероральном введении определяли, как описано в разделе

15 «Общие способы измерения биодоступности при пероральном введении». Соответствующие фармакокинетические параметры четырех соединений по настоящему изобретению, а также эталонного соединения, представлены в **таблице 4**. Соединения по настоящему изобретению ассоциируются с удивительно высокой $C_{max}/\text{Доза}$. Профили нормализованной дозы концентрации

20 в плазме крови (в зависимости от времени) четырех соединений по настоящему изобретению, а также эталонного соединения, представлены на фиг. 1. Соединения по настоящему изобретению ассоциируются с удивительно высоким воздействием, что определено профилями нормализованной дозы концентрации в плазме. Соединения по настоящему изобретению имеют удивительно высокую

25 биодоступность при пероральном введении.

Таблица 4: Фармакокинетические параметры после перорального введения у собак породы бигль

Соединение	$C_{max}/\text{Доза}$ [кг/л]	$AUC/\text{Доза}$ [кг*ч/л]
Тест 1	0,21	12,1
Тест 2	0,30	15,9
Тест 3	0,39	19,5
Тест 4	0,49	22,1
Chem. 37	0,10	1,6

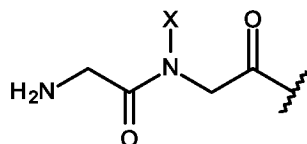
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, предусматривающее формулу I:

A – Z (формула I),

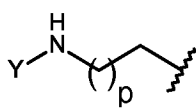
5 где Z предусматривает полипептид GLP-1;

где A характеризуется формулой II:



(формула II);

где X характеризуется формулой III:



, где p равняется 1-5 (формула III);

10 где Y предусматривает липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой;

или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.

2. Соединение по любому предыдущему пункту, где N-концевая аминогруппа полипептида GLP-1 связана с A посредством амидной связи.

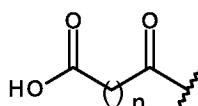
15 3. Соединение по любому предыдущему пункту, где N-концевой остаток полипептида GLP-1 представляет собой His.

4. Соединение по любому предыдущему пункту, где полипептид GLP-1 представляет собой аналог GLP-1, который имеет не более 2 аминокислотных изменений по сравнению с GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1).

20 5. Соединение по любому предыдущему пункту, где Z представляет собой семаглутид.

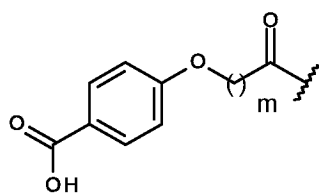
6. Соединение по любому предыдущему пункту, где липофильный фрагмент с дистальной карбоновой кислотой представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13:

25 Chem. 12:



, где n равняется 12, 14, 16 или 18,

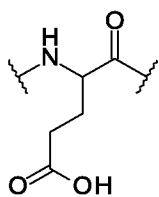
Chem. 13:



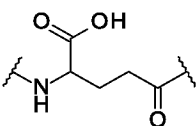
, где m равняется 9 или 10,

7. Соединение по любому предыдущему пункту, где Y предусматривает фрагмент, выбранный из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7:

5 Chem. 6:



Chem. 7:



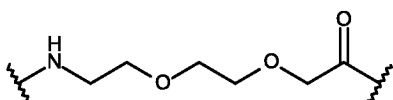
8. Соединение по любому предыдущему пункту, где Y характеризуется формулой IV:

10

$A_5-A_4-A_3-A_2-A_1$ - (формула IV),

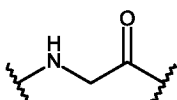
где каждый из A_1 , A_2 и A_3 по отдельности выбран из группы, состоящей из Chem. 6, Chem. 7, Chem. 8, Chem. 9, Chem. 10 и Chem. 11, или отсутствует:

Chem. 8:

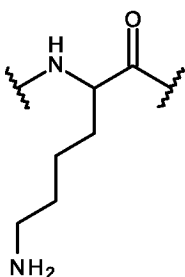


15

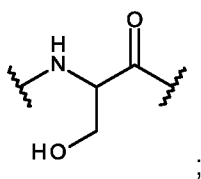
Chem. 9:



Chem. 10:



Chem. 11:

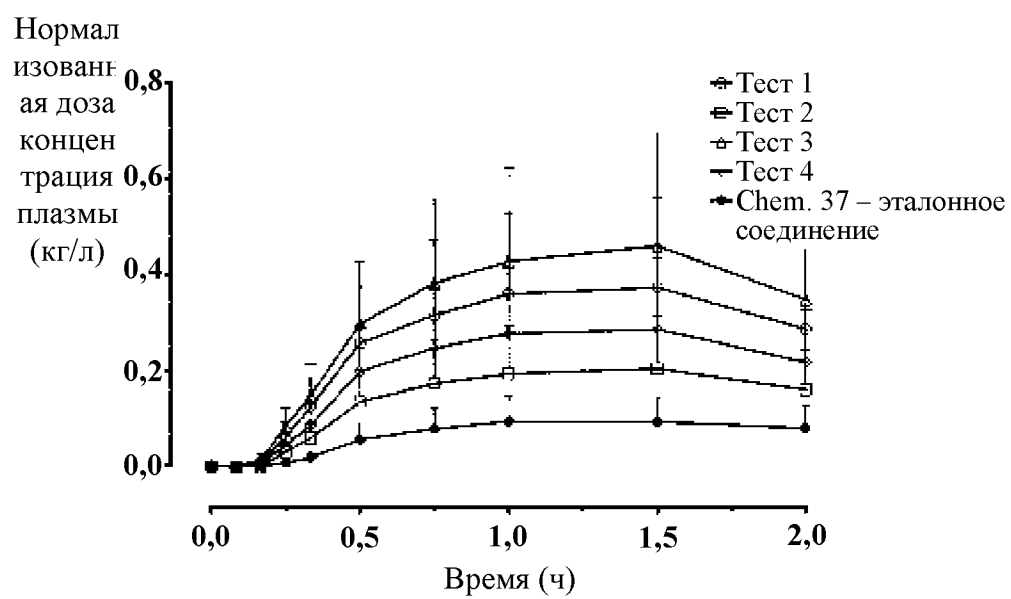


где A₄ выбран из группы, состоящей из Chem. 6 и Chem. 7;

где A₅ выбран из группы, состоящей из Chem. 12 и Chem. 13.

- 5 9. Соединение по п. 8, где остатки A₅, A₄, A₃, A₂, A₁ соединены между собой посредством амидных связей.
10. Соединение по любому предыдущему пункту, где соединение представляет собой пролекарство, и Z представляет собой исходное лекарственное средство, и где период полувыведения пролекарства при превращении в лекарственное средство, определенный *in vitro* при 37°C и pH 7,4, составляет по меньшей мере 3,0 суток.
- 10 11. Соединение по любому предыдущему пункту, где соединение представляет собой пролекарство, и Z представляет собой исходное лекарственное средство, и где наблюдаемый конечный период полувыведения исходного лекарственного средства, определенный при введении пролекарства мини-пигам, составляет более 80 часов.
- 15 12. Соединение по любому предыдущему пункту, выбранное из группы, состоящей из 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 и Chem. 34; или его фармацевтически приемлемые соль, сложный эфир или амид.
- 20 13. Соединение по любому из пп. 1-12 для применения в качестве лекарственного препарата.
14. Соединение по любому из пп. 1-12, для применения в лечении (i) 25 диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной недостаточности (HF).
- 30 15. Способ лечения (i) диабета, (ii) ожирения, (iii) неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), (iv) сердечно-сосудистого заболевания, (v) нейродегенеративных нарушений, (vi) хронического заболевания почки (CKD), (vii) диабетического заболевания почки (DKD), (viii) заболевания периферических артерий (PAD) и/или (ix) сердечной

недостаточности (HF) путем введения фармацевтически значимого количества соединения по любому из пп. 1-12 субъекту, нуждающемуся в этом.



Фиг. 1