

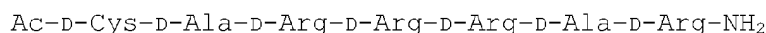
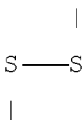
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39628 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 7/06; A61K 38/00**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **39628**
- (22) Date de Dépôt : **03.04.2015**
- (30) Données de Priorité : **03.04.2014 US 201461974899 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/024347 03.04.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15773570.5**
- (71) Demandeur(s) : **Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CHEN, Ying ; BEZEMER, Jeroen ; CROCKETT, Richard ; CROSSLEY, Kevin ; CUI, Sheng ; HUANG, Liang ; JONES, Sian ; LOWER, Asher ; RANGANATHAN, Krishnakumar**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'AMG 416**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation d'AMG 416, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. AMG 416 est un peptide agoniste sélectif de synthèse à 8 acides aminés du récepteur sensible au calcium. Il a été développé pour servir de traitement intraveineux de l'hyperparathyroïdisme secondaire (SHPT) chez les patients d'hémodialyse présentant des troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (CKD-MBD).

Revendications

1. Procédé de préparation d'AMG 416 selon la formule (I) :



ledit procédé comprenant :

la mise en contact d'un peptide ayant la structure AC-D-Cys(SP_Y)-D-Ala-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Ala-D-Arg-NH₂ (SEQ ID N° : 4) avec du L-Cys pour produire un produit conjugué de formule (I).

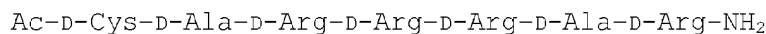
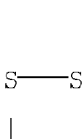
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ladite mise en contact comprend la dissolution du peptide dans une solution aqueuse comprenant du L-Cys et de l'acide trifluoroacétique (TFA).

3. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre la lyophilisation du produit conjugué.

4. Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre la mise en contact du produit conjugué avec une solution aqueuse comprenant de l'alcool isopropylique (IPA) et du HCl, produisant ainsi un précipité comprenant de l'AMG 416 HCL de SEQ ID N° : 1.

5. Procédé selon la revendication 4, comprenant en outre la purification du précipité par HPLC.

6. Procédé de préparation d'AMG 416 selon la formule (I) :



ledit procédé comprenant :

la purification par HPLC d'un peptide ayant la structure Ac-D-Cys(SP_Y)-D-Ala-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Ala-D-Arg-NH₂ (SEQ ID N° : 4) dans une solution d'acide trifluoroacétique (TFA) ;

la réalisation d'un échange de solvants par distillation azéotropique sur le peptide purifié ; et

la mise en contact du peptide purifié avec du L-Cys pour produire un produit conjugué de formule (I).

7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le L-Cys est dans une solution d'eau et d'IPA.

8. Procédé selon la revendication 7, comprenant en outre la mise en contact du produit conjugué avec une solution aqueuse comprenant de l'IPA et du HCl, produisant ainsi un précipité comprenant de l'AMG 416 HCL de SEQ ID N° : 1.