

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45099 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 7/14**

(43) Date de publication :  
**29.07.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**45099**

(22) Date de Dépôt :  
**02.06.2017**

(30) Données de Priorité :  
**23.08.2016 EP 16185403**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2017/063455 02.06.2017**

(71) Demandeur(s) :  
**Ferring B.V., Polaris Avenue 144 2132 JX Hoofddorp (NL)**

(72) Inventeur(s) :  
**STALEWSKI, Jacek ; CABLE, Edward Earl**

(74) Mandataire :  
**ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17727220.0**

---

(54) Titre : **ANTAGONISTES DU RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE I**

(57) Abrégé : Dans un aspect, cette invention concerne des composés de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci: AA1-Arg-Val-AA4-AA5-His-Pro-AA8-OH (I), dans laquelle AA1, AA4, AA5 et AA8 sont définis dans la description. Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour traiter l'hypertension (par exemple, l'hypertension induite par la grossesse), la prééclampsie ou une maladie rénale induite par la grossesse.

## Revendications

1. Composé de la formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



dans lequel

AA1 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de sarcosine et de ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)glycine ;

AA4 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de tyrosine ou de méta-tyrosine, chacune desquelles est optionnellement substituée par au moins un substituant sélectionné parmi le groupe composé d'halo et d'hydroxyle ;

AA5 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de valine, leucine, isoleucine, glycine, alanine, phénylalanine, thréonine, lysine et tyrosine, chacune desquelles est optionnellement substituée par au moins un substituant sélectionné parmi le groupe composé d'alkyle C<sub>1-6</sub>, cycloalkyle C<sub>4-6</sub>, NH<sub>2</sub>, aryle et hétéroaryle ; et

AA8 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de 1-naphtylalanine, (3-benzothiényl)alanine, et phénylalanine substituée par au moins un substituant sélectionné parmi le groupe composé d'alkyle C<sub>1-6</sub>, haloalkyle C<sub>1-6</sub>, cycloalkyle C<sub>4-6</sub>, halo, CN, aryle et hétéroaryle, dans lesquels le au moins un substituant est à la position 2 sur le cycle phényle de la phénylalanine ;

dans lequel AA8 est un résidu d'acide D-aminé, et chacun d'Arg, Val, AA4, AA5, His et Pro dans la formule (I) est un résidu d'acide L-aminé ;

et dans lequel le composé de la formule (I) présente une activité d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 1.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel AA4 est une tyrosine optionnellement substituée par au moins un substituant, dans lequel le au moins un substituant est à la position 3 sur le cycle phényle de la tyrosine, par exemple dans lequel AA4 est une tyrosine, méta-tyrosine, 3-hydroxytyrosine ou 3-chlorotyrosine.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel AA5 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de valine, leucine, isoleucine, glycine, alanine, phénylalanine, thréonine, lysine et tyrosine, chacune desquelles est optionnellement substitué par au moins un substituant sélectionné parmi le groupe composé de CH<sub>3</sub>, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, NH<sub>2</sub>, thiényle et thiazolyle, par exemple dans lequel AA5 est une valine, isoleucine, cyclobutylglycine, cyclopentylglycine, cyclohexylglycine, cyclohexylalanine, leucine, o-méthylthréonine, lysine, phénylalanine, tyrosine, 4-aminophénylalanine, 3-thiénylalanine, 2-thiénylalanine ou 4-thiazolylalanine, par exemple dans lequel AA5 est une valine, isoleucine, cyclopentylglycine, cyclohexylglycine ou O-méthylthréonine.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel AA8 est un résidu d'acide aminé sélectionné parmi le groupe composé de D-1-naphtylalanine, D-(3-benzothiényl)alanine, et D-phénylalanine substituée par au moins un substituant sélectionné parmi le groupe composé de CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, Br, CN

et phényle, par exemple dans lequel AA8 est une D-1-naphtylalanine, D-(3-benzothiényl)alanine, D-2-chlorophénylalanine, D-2-bromophénylalanine, D-2-méthylphénylalanine, D-2-trifluorométhylphénylalanine, D-2-cyanophénylalanine, D-2-phénylphénylalanine, D-2,4-dichlorophénylalanine ou D-2,6-diméthylphénylalanine.

**5.** Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel AA1 est une sarcosine.

**6.** Composé selon la revendication 5, dans lequel AA4 est une tyrosine, méta-tyrosine, 3-hydroxytyrosine ou 3-chlorotyrosine.

**7.** Composé selon les revendications 5 ou 6, dans lequel AA5 est une valine, isoleucine, lysine, tyrosine, 4-aminophénylalanine, cyclohexylalanine, cyclopentylglycine, cyclohexylglycine, phénylalanine, O-méthylthréonine, 3-thiénylalanine, 2-thiénylalanine ou 4-thiazolylalanine.

**8.** Composé selon les revendications 5, 6 ou 7, dans lequel AA8 est une D-1-naphtylalanine, D-(3-benzothiényl)alanine, D-2-chlorophénylalanine, D-2-bromophénylalanine, D-2-méthylphénylalanine, D-2-trifluorométhylphénylalanine, D-2-cyanophénylalanine, D-2-phénylphénylalanine, D-2,4-dichlorophénylalanine ou D-2,6-diméthylphénylalanine.

**9.** Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes dans lequel AA1 est une ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)glycine.

**10.** Composé selon la revendication 9, dans lequel AA4 est une tyrosine.

**11.** Composé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel AA5 est une valine ou une cyclohexylglycine.

**12.** Composé selon la revendication 9, 10 ou 11, dans lequel AA8 est une D-1-naphtylalanine, D-(3-benzothiényl)alanine, D-2-chlorophénylalanine, D-2-méthylphénylalanine ou D-2-phénylphénylalanine.

**13.** Composé selon la revendication 1, où le composé est

- (1) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (2) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (3) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CF<sub>3</sub>))-OH;
- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (5) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CN))-OH;
- (6) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (7) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,4-diCl))-OH;
- (8) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,6-diMe))-OH;
- (9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (10) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-benzothiényl)alanine)-OH;
- (11) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Br))-OH;
- (12) Sar-Arg-Val-Tyr-Tyr-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (13) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (14) Sar-Arg-Val-Tyr-Cha-His-Pro-(D-1Nal)-OH;

- (15) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (16) Sar-Arg-Val-Tyr-Phe-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (17) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (18) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (19) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (20) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (21) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (22) Sar-Arg-Val-Tyr-(3-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (23) Sar-Arg-Val-Tyr-(2-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (24) Sar-Arg-Val-Tyr-(Ala(4-Thz))-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (25) Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (26) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-CF<sub>3</sub>))-OH;
- (27) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (28) Sar-Arg-Val-Tyr(3-Cl)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (30) Sar-Arg-Val-(*m*-Tyr)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (32) Sar-Arg-Val-DOPA-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (33) Sar-Arg-Val-Aph-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (34) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal))-OH;
- (35) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-benzothiényl)alanine)-OH;
- (36) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (37) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (38) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-benzothiényl)alanine)-OH;
- (39) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (40) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (41) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-benzothiényl)alanine)-OH;
- (42) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (43) Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (44) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH; ou
- (46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

**14.** Composé selon la revendication 1, où le composé est

- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH; ou
- (46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

**15.** Composé selon la revendication 1, où le composé est Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

**16.** Composition pharmaceutique, comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1-14 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

**17.** Composition pharmaceutique selon la revendication 16, pour une utilisation dans le traitement d'hypertension, prééclampsie ou une maladie rénale induite par la grossesse.

**18.** Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 17, où l'hypertension est induite par la grossesse, prééclampsie ou maladie rénale.