

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46219 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 38/00; A61K 38/26; C07K 14/605; A61P 3/00; C07K 14/00; A61P 1/00**
- (43) Date de publication : **31.12.2020**
- 
- (21) N° Dépôt : **46219**
- (22) Date de Dépôt : **16.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **22.06.2015 US 201562182847 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/037818 16.06.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CHEN, Yanyun ; MEZO, Adam Robert ; QU, Hongchang ; VALENZUELA, Francisco Alcides**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16733268.3
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE CO-AGONISTES DU GLUCAGON ET DU GLP-1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de co-agonistes du glucagon et du GLP-1 qui sont utiles dans le traitement du diabète de type 2, de l'obésité, de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et/ou de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) P-20637

## REVENDEICATIONS

1. Composé de la formule suivante :
  - 5 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly  
dans laquelle  
Xaa2 est Aib ;  
Xaa28 est Glu ou Ser ;
  - 10 Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys par un acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub> par l'intermédiaire d'un lieur entre la Lys à la position 20 et l'acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub>, le lieur étant ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)<sub>t</sub>, t ayant la valeur de 1 ou 2 ; et
  - 15 l'acide aminé en terminaison C est éventuellement amidé ;  
ou son sel pharmaceutiquement acceptable.
2. Composé selon la revendication 1, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, Xaa28 étant Glu.
- 20 3. Composé selon la revendication 1, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, Xaa28 étant Ser.
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou son sel  
25 pharmaceutiquement acceptable, t ayant la valeur de 1.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, t ayant la valeur de 2.
- 30 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, l'acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub> étant un monoacide saturé ou un diacide saturé.

7. Composé selon la revendication 6, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, l'acide gras étant un monoacide saturé ou un diacide saturé sélectionné dans le groupe constitué de l'acide myristique (acide  
5 tétradécanoïque) (monoacide en C<sub>14</sub>), acide tétradécanedioïque (diacide en C<sub>14</sub>), acide palmitique (acide hexadécanoïque) (monoacide en C<sub>16</sub>), acide hexadécanedioïque (diacide en C<sub>16</sub>), acide margarique (acide heptadécanoïque) (monoacide en C<sub>17</sub>), acide heptadécanedioïque (diacide en C<sub>17</sub>), acide stéarique (acide octadécanoïque) (monoacide en C<sub>18</sub>), acide  
10 octadécanedioïque (diacide en C<sub>18</sub>), acide nonadécylrique (acide nonadécanoïque) (monoacide en C<sub>19</sub>), acide nonadécanedioïque (diacide en C<sub>19</sub>), acide arachidique (acide éicosanoïque) (monoacide en C<sub>20</sub>), acide éicosanedioïque (diacide en C<sub>20</sub>), acide henéicosylique (acide henéicosanoïque) (monoacide en C<sub>21</sub>), acide henéicosanedioïque (diacide en C<sub>21</sub>), acide béhénique (acide docosanoïque) (C<sub>22</sub>), acide docosanedioïque (diacide en C<sub>22</sub>), acide lignocérique (acide tétracosanoïque) (monoacide en C<sub>24</sub>) et de l'acide tétracosanedioïque (diacide en C<sub>24</sub>).

8. Composé selon la revendication 6 ou 7, ou son sel pharmaceutiquement  
20 acceptable, l'acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub> étant l'acide octadécanedioïque.

9. Composé selon la revendication 6 ou 7, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, l'acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub> étant l'acide éicosanedioïque.

25 10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, l'acide aminé en terminaison C étant amidé.

30 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 10, le composé étant de la formule suivante :

His-Xaa<sup>2</sup>-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle Xaa2 est Aib ;

Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys avec ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>H ; et

- 5 l'acide aminé en terminaison C est amidé (SEQ ID n° : 5),  
ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 10, le composé étant de la formule suivante :

- 10 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle Xaa2 est Aib ;

Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys avec ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>H ; et

- 15 l'acide aminé en terminaison C est amidé (SEQ ID n° : 7) ;  
ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 9 à 10, le composé étant de la formule suivante :

- 20 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Glu-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle Xaa2 est Aib ;

Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys avec ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO<sub>2</sub>H ; et

- 25 l'acide aminé en terminaison C est amidé (SEQ ID n° : 6) ;  
ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 9 à 10, le composé étant de la formule suivante :

- 30 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle Xaa2 est Aib ;

Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys avec ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>CO<sub>2</sub>H ; et

- 5 l'acide aminé en terminaison C est amidé (SEQ ID n° : 8) ;  
ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et un support, diluant, ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation en thérapie.

15

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement du diabète de type 2.

20 18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de l'obésité.

25 19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD).

30 20. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

21. Composé intermédiaire de la formule suivante :

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-  
Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle

Xaa2 est Aib ;

5 Xaa28 est Glu ou Ser ; et

l'acide aminé en terminaison C est éventuellement amidé (SEQ ID n° :  
9),

ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

10 22. Composé intermédiaire selon la revendication 21, dans lequel Xaa28 est  
Glu.

23. Composé intermédiaire selon la revendication 21, dans lequel Xaa28 est  
Ser.

15

24. Procédé de fabrication d'un composé de la formule suivante :

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-  
Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle

20 Xaa2 est Aib ;

Xaa28 est Glu ou Ser ;

Lys à la position 20 est chimiquement modifiée par la conjugaison du  
groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys par un acide gras en C<sub>14</sub> à  
C<sub>24</sub> par l'intermédiaire d'un lien entre la Lys à la position 20 et l'acide gras en  
25 C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub>, le lien étant ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)<sub>t</sub>, t ayant la  
valeur de 1 ou 2 ; et

l'acide aminé en terminaison C est éventuellement amidé, ledit procédé  
comprenant l'étape de :

(i) modification d'un composé intermédiaire de la formule suivante :

30 His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-  
Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly

dans laquelle

Xaa2 est Aib ;

Xaa28 est Glu ou Ser ; et

l'acide aminé en terminaison C est éventuellement amidé (SEQ ID n° : 9)

par la conjugaison du groupe epsilon aminé de la chaîne latérale de Lys

- 5 à la position 20 du composé intermédiaire par un acide gras en C<sub>14</sub> à C<sub>24</sub> par l'intermédiaire d'un lieur, le lieur étant ([2-(2-aminoéthoxy)-éthoxy]-acétyl)<sub>2</sub>-(γ-Glu)<sub>t</sub>, t ayant la valeur de 1 ou 2.