

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 46665 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/47**

(43) Date de publication :  
**30.09.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**46665**

(22) Date de Dépôt :  
**26.10.2017**

(30) Données de Priorité :  
**27.10.2016 US 201662413586P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2017/058451 26.10.2017**

(71) Demandeur(s) :  
**Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30 2340 Beerse (BE)**

(72) Inventeur(s) :  
**CHI, Ellen**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: 17864112.2**

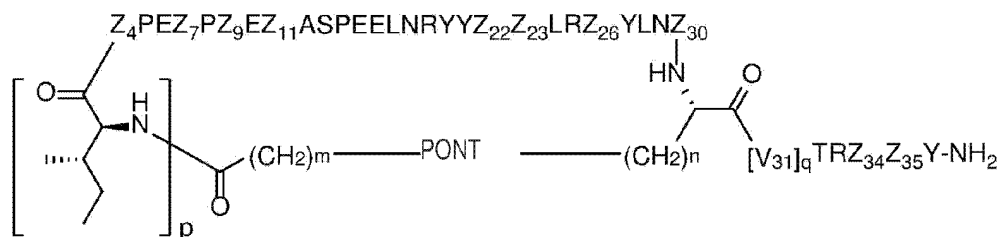
---

(54) Titre : **COMPOSÉS DE TYROSINE TYROSINE DE PEPTIDE CYCLIQUE COUPLÉS À UN ANTICORPS EN TANT QUE MODULATEURS DES RÉCEPTEURS DU NEUROPEPTIDE Y**

(57) Abrégé : La présente invention comprend des conjugués comprenant un anticorps monoclonal conjugué à un peptide PYY cyclique. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques et des procédés d'utilisation de celles-ci. Les nouveaux conjugués sont utiles pour la prévention, le traitement ou l'amélioration des troubles de maladies et d'affections décrites ici.

## Revendications

1. Conjugué comprenant un anticorps monoclonal, ou un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène, couplé à un peptide PYY cyclique, dans lequel le peptide PYY cyclique est représenté par la Formule I ou bien un dérivé ou un sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique :



10

Formule I

dans laquelle

- p est 0 ou 1 ;  
 m est 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;  
 n est 1, 2, 3 ou 4 ;  
 15 q est 0 ou 1 ; à condition que q soit 1 seulement quand Z<sub>30</sub> est absent ;  
 PONT est -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>C(O)NH-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -NHC(O)- ou -CH<sub>2</sub>S- ;  
 20 Z<sub>4</sub> est K, A, E, S ou R ;  
 Z<sub>7</sub> est A ou K ;  
 Z<sub>9</sub> est G ou K ;  
 Z<sub>11</sub> est D ou K ;  
 Z<sub>22</sub> est A ou K ;

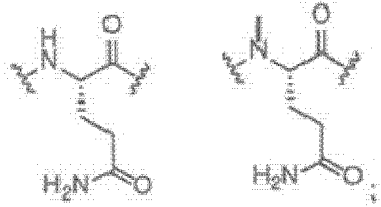
Z<sub>23</sub> est S ou K ;

Z<sub>26</sub> est A ou H ;

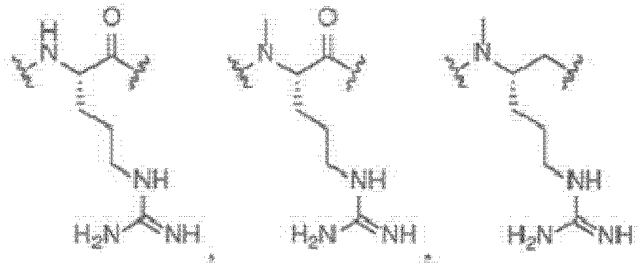
Z<sub>30</sub> est L, W, absent ou K ;

à condition que Z<sub>30</sub> soit absent seulement quand q  
est 1 ;

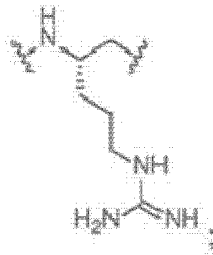
5



Z<sub>34</sub> est ou



Z<sub>35</sub> est ou



10 dans lequel le dérivé est le composé de Formule I qui  
est modifié par un ou plusieurs processus choisis dans  
le groupe constitué par une amidation, une  
glycosylation, une carbamylation, une sulfatation, une  
phosphorylation, une cyclisation, une lipidation et une  
15 pegylation.

2. Conjugué de la revendication 1, dans lequel le  
peptide PYY cyclique est un composé de Formule I ou un  
dérivé du peptide PYY cyclique de Formule I qui est  
20 modifié par un ou plusieurs processus choisis dans le  
groupe constitué par une amidation, une lipidation et  
une pegylation ou bien un sel de celui-ci acceptable  
d'un point de vue pharmaceutique.

3. Conjugué de la revendication 1, dans lequel le peptide PYY cyclique est représenté par la Formule I ou bien le dérivé ou le sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique, dans lequel :

5

p est 0 ou 1 ;

m est 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

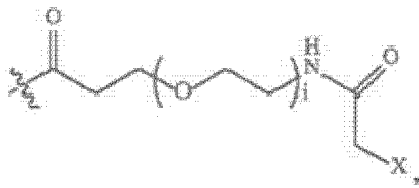
n est 1, 2, 3 ou 4 ;

10 q est 0 ou 1 ; à condition que q soit 1 seulement quand  $Z_{30}$  est absent ;

PONT est -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -NHC(O)- ou -CH<sub>2</sub>S- ;

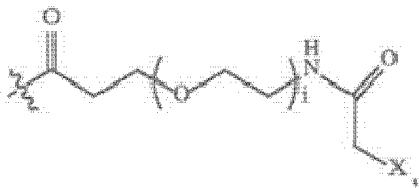
Z<sub>4</sub> est K, A, E, S ou R ;

15 Z<sub>7</sub> est A ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est, en option, remplacée par



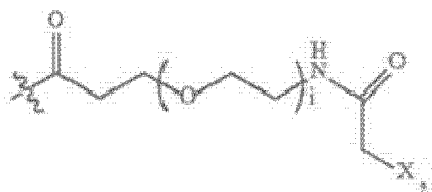
20 dans laquelle i est un entier de 0 à 24 et X = Br, I ou Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I ou -C(O)CH<sub>2</sub>Cl ;

Z<sub>9</sub> est G ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est, en option, remplacée par



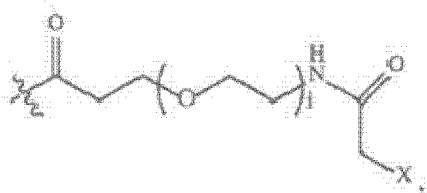
25 dans laquelle i est un entier de 0 à 24 et X = Br, I ou Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I ou -C(O)CH<sub>2</sub>Cl ;

Z<sub>11</sub> est D ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est, en option, remplacée par



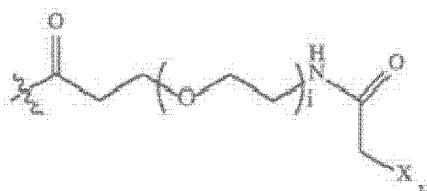
dans laquelle  $i$  est un entier de 0 à 24 et  $X = \text{Br}, \text{I}$  ou  $\text{Cl}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$  ;

5  $Z_{22}$  est A ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est, en option, remplacée par



dans laquelle  $i$  est un entier de 0 à 24 et  $X = \text{Br}, \text{I}$  ou  $\text{Cl}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$  ;

10  $Z_{23}$  est S ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est, en option, remplacée par



15 dans laquelle  $i$  est un entier de 0 à 24 et  $X = \text{Br}, \text{I}$  ou  $\text{Cl}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}, -\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{I}$  ou  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$  ;

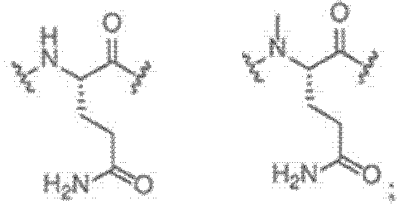
$Z_{26}$  est A ou H ;

$Z_{30}$  est L ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par

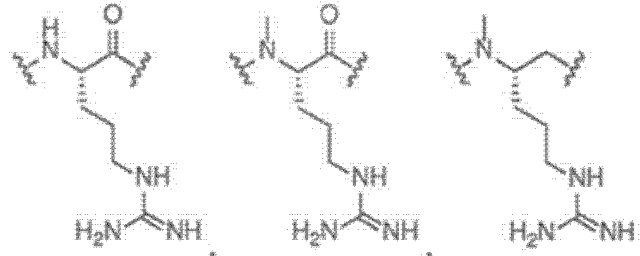


20

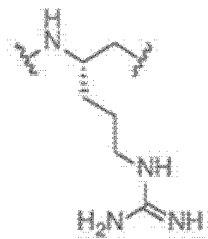
ou



Z<sub>34</sub> est ou et

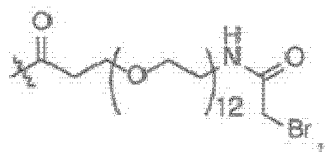


Z<sub>35</sub> est ou



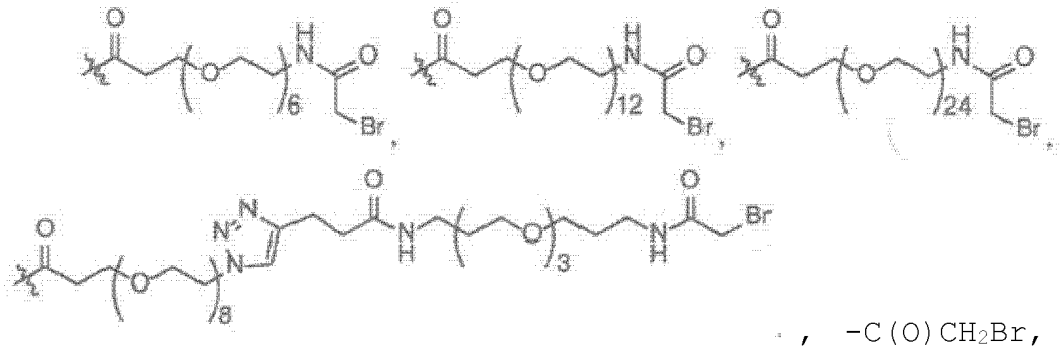
5 4. Conjugué de la revendication 1, dans lequel le peptide PYY cyclique est représenté par la Formule I ou bien le dérivé ou le sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique, dans lequel :

- 10 p est 0 ou 1 ;
- m est 0, 1, 2, 3 ou 5 ;
- n est 1, 2 ou 4 ;
- q est 0 ou 1 ; à condition que q puisse être 1 seulement quand Z<sub>30</sub> est absent ;
- 15 PONT est -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolyl-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S, -NHC(O)- ou -CH<sub>2</sub>S- ;
- Z<sub>4</sub> est K, A, E, S ou R ;
- Z<sub>7</sub> est A ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par

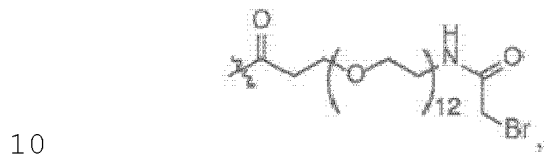


20 Z<sub>9</sub> est G ou K,

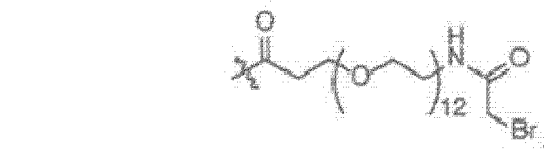
Z<sub>11</sub> est D ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par



Z<sub>22</sub> est A ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par



Z<sub>23</sub> est S ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par

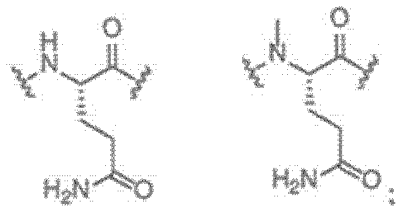


Z<sub>26</sub> est A ou H,

Z<sub>30</sub> est L ou K, dans lequel la chaîne latérale amino dudit K est remplacée par



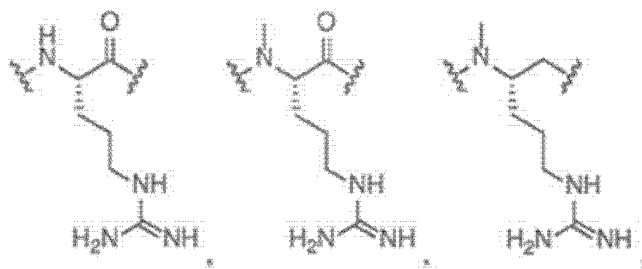
ou



20

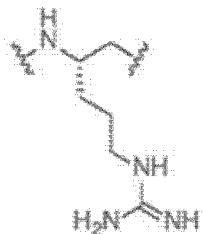
Z<sub>34</sub> est

ou



Z<sub>35</sub> est

ou



5. Conjugué de la revendication 1, dans lequel le peptide PYY cyclique est choisi dans le groupe constitué par les SEQ ID n° : 1, 73-100 et 147-156 ou un sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

6. Conjugué de l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène est lié par covalence au peptide PYY cyclique au niveau d'un résidu de lysine du peptide PYY cyclique via un lieur ; en option, dans lequel le lieur comprend un élément choisi dans le groupe constitué par : le polyéthylène glycol (PEG)8-triazolyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-PEG4, une chaîne de PEG de 2-24 unités de PEG, une chaîne d'alkyle contenant 2-10 atomes de carbone, un (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>j</sub> dans lequel j = 1-4, un (AlaPro)<sub>u</sub> dans lequel u = 1-10 et une liaison.

7. Conjugué de la revendication 6, dans lequel un seul parmi les Z<sub>7</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>11</sub>, Z<sub>22</sub> et Z<sub>23</sub> dans la Formule I est une lysine et la lysine est liée par covalence à un résidu de cystéine génétiquement manipulé de l'anticorps monoclonal ou du fragment de celui-ci de liaison à l'antigène via le lieur.



8. Conjugué comprenant une molécule selon la formule suivante :

PYYc-L]<sub>2</sub>-Acm

5 dans laquelle :

PYYc est une séquence du peptide PYY cyclique choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID n° : 102-127 ou un sel de celle-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique ;

10 L est un lieur ;

Acm est un anticorps monoclonal ou un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène couplé au peptide PYY cyclique via le lieur ; et

15 ]<sub>2</sub> représente le fait que 1 ou 2 des peptides PYY cycliques soit/soient conjugué(s) par covalence à l'Acm.

9. Conjugué de l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène comprend une région déterminant la complémentarité 1 de chaîne lourde (HCDR1), une HCDR2, une HCDR3 et une région déterminant la complémentarité 1 de chaîne légère (LCDR1), une LCDR2 et une LCDR3, ayant respectivement les séquences polypeptidiques de SEQ ID n° : 141, 142, 143, 144, 145 et 146, en option dans lequel l'anticorps monoclonal isolé comprend un domaine variable de chaîne lourde (VH) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 137 et un domaine variable de chaîne légère (VL) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 139.

30

10. Conjugué de la revendication 9, comprenant en outre une partie Fc, en option comprenant une chaîne lourde (HC) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 138 et une chaîne légère (LC) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 140.

35

11. Conjugué comprenant un anticorps monoclonal, ou un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène, couplé à un peptide PYY cyclique, dans lequel :

l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène comprend une région déterminant la complémentarité 1 de chaîne lourde (HCDR1), une HCDR2, une HCDR3 et une région déterminant la complémentarité 1 de chaîne légère (LCDR1), une LCDR2 et une LCDR3, ayant respectivement les séquences polypeptidiques de SEQ ID n° : 141, 142, 143, 144, 145 et 146, de préférence l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène comprend un domaine variable de chaîne lourde (VH) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 137 et un domaine variable de chaîne légère (VL) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 139 et, mieux préféré, l'anticorps monoclonal comprend une chaîne lourde (HC) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 138 et une chaîne légère (LC) ayant la séquence polypeptidique de SEQ ID n° : 140 ; le peptide PYY cyclique comprend une séquence polypeptidique choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID n° : 1, 73-100 et 147-156 ou un sel de celle-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique ; et l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène est conjugué au peptide PYY cyclique au niveau du résidu 7, 9, 11, 22 ou 23 du peptide PYY cyclique, de préférence au niveau du résidu de lysine 11 du peptide PYY cyclique, directement ou via un lieur.

12. Procédé de production du conjugué de l'une quelconque des revendications 1-11, comprenant une mise en réaction d'un électrophile, de préférence le bromoacétamide ou le maléimide, introduit sur une chaîne latérale du peptide PYY cyclique, de préférence la chaîne latérale d'un résidu de lysine du peptide PYY cyclique, avec le groupe sulfhydrile du résidu de cystéine de SEQ ID n° : 143 de l'anticorps monoclonal ou du fragment de celui-ci de liaison à l'antigène, en créant de ce fait une liaison covalente entre le

peptide PYY cyclique et l'anticorps monoclonal ou le fragment de celui-ci de liaison à l'antigène.

5 13. Composition pharmaceutique comprenant le conjugué de l'une quelconque des revendications 1-11 et un véhicule acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

10 14. Composition pharmaceutique de la revendication 13 destinée à être utilisée dans un procédé destiné à traiter ou à prévenir une maladie ou un trouble chez un sujet la nécessitant, dans laquelle ladite maladie ou ledit trouble est choisi(e) dans le groupe constitué par l'obésité, le diabète de type I ou de type II, un syndrome métabolique, une résistance à l'insuline, une tolérance altérée au glucose, l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, l'hypertriglycémie, une hypoglycémie due à un hyperinsulinisme congénital (CHI), une dyslipidémie, l'athérosclérose, une néphropathie diabétique et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension et des facteurs de risque cardiovasculaire associés à des taux de cholestérol et/ou de lipides non gérés, l'ostéoporose, une inflammation, la maladie dite "du foie gras" non alcoolique (NAFLD), une stéato-hépatite non alcoolique (SHNA), une maladie rénale et l'eczéma, le procédé comprenant l'administration d'une quantité efficace de la composition pharmaceutique au sujet la nécessitant.

30 15. Composition pharmaceutique de la revendication 13 destinée à être utilisée dans un procédé de réduction de la consommation d'aliments chez un sujet la nécessitant, le procédé comprenant l'administration d'une quantité efficace de la composition pharmaceutique au sujet la nécessitant.

35 16. Composition pharmaceutique de la revendication 13 destinée à être utilisée dans un procédé de modulation de l'activité d'un récepteur Y2 chez un sujet la

nécessitant, le procédé comprenant l'administration d'une quantité efficace de la composition pharmaceutique au sujet la nécessitant.

5 17. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 14-16, la composition pharmaceutique étant administrée via une injection et/ou dans une combinaison avec au moins un agent antidiabétique.

10

18. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 17, dans laquelle ledit agent antidiabétique est un modulateur du récepteur du peptide 1 de type glucagon ou la composition pharmaceutique est administrée en combinaison avec du liraglutide.

15

20

19. Trousse comprenant le conjugué de l'une quelconque des revendications 1-11, de préférence comprenant en outre du liraglutide et un dispositif pour injection.

25

20. Procédé de production d'une composition pharmaceutique comprenant le conjugué de l'une quelconque des revendications 1-11, comprenant la combinaison du conjugué avec un véhicule acceptable d'un point de vue pharmaceutique pour obtenir la composition pharmaceutique.