

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49478 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/64**

(43) Date de publication :
28.06.2023

(21) N° Dépôt :
49478

(22) Date de Dépôt :
14.09.2019

(30) Données de Priorité :
14.09.2018 WO 2018CN105703

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/CN2019/105832 14.09.2019

(71) Demandeur(s) :
EnliTISA (Shanghai) Pharmaceutical Co., Ltd., Room 201, 202, 203, Building A, Block 1, No. 800, Qingdai Road, Pudong New District, Shanghai 201318 (CN)

(72) Inventeur(s) :
GU, Ming ; SAMUELSSON, Bengt Ingemar

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(54) Titre : **NOUVEAUX CONJUGUÉS DE MONTÉLUKAST ET DE PEPTIDES**

(57) Abrégé : L'invention concerne un composé contenant un peptide qui comprend un constituant peptidique, lequel est une séquence d'acides aminés constituée de 2 à 45 acides aminés, ledit constituant peptidique étant lié de manière covalente à un ou plusieurs composés de formule (I), R1 étant sélectionné dans le groupe constitué par -C(CH₃)₂OH, -COCH₃, -C(CH₃)=CH₂ et -C(CH₃)₂H, et n représentant 0, 1 ou 2, ainsi que des régioisomères, des stéréoisomères, et des sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables dudit composé contenant un peptide. Le composé de formule I est de préférence le montélukast, le montélukast styrène ou le montélukast styrène hydrogéné. Le composé contenant un peptide est particulièrement utile dans le traitement de l'inflammation, y compris les plaies, les hémorroïdes, les brûlures, le psoriasis, l'acné, la dermatite atopique, la rhinite allergique, la conjonctivite allergique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, les maladies inflammatoires intestinales (telles que la rectocolite hémorragique). Le composé contenant un peptide est également utilisable dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Revendications

1. Composé contenant un peptide qui comprend un composant peptidique qui comprend ou est constitué de :

5 (a) la séquence d'acides aminés :

X-Pro-Y-Z (SEQ ID No: 5),

dans lequel :

X représente une chaîne de 1 à 2 résidus d'acides aminés chacun indépendamment sélectionné dans le groupe
10 constitué d'Ala et Lys ;

Y est choisi dans le groupe constitué de Ser et pSer ;
et

Z représente une chaîne de 1 à 7 résidus d'acides aminés chacun indépendamment sélectionné dans le groupe
15 constitué de Tyr, pTyr, 3Hyp or 4Hyp, Thr, pThr, DOPA et Lys ;

(b) la séquence d'acides aminés :

G¹-Lys-Pro-G²-T-Hyp-G³-Lys (SEQ ID No: 7),

dans lequel

20 G¹ est absent ou représente Ala ;

G² est sélectionné dans le groupe constitué de Ser et pSer ;

T est sélectionné dans le groupe constitué de DOPA, Tyr et pTyr ;

25 Hyp est sélectionné dans le groupe constitué de 3Hyp et 4Hyp ; et

- 2 -

G³ représente une chaîne de 1 à 3, ou 1 à 4, résidus d'acides aminés chacun indépendamment sélectionné dans le groupe constitué de Tyr, pTyr, 3Hyp, 4Hyp, Thr, pThr et DOPA ;

5 (c) la séquence d'acides aminés :

Lys-Pro-G²-T-Hyp-G³-Lys (SEQ ID No: 8),

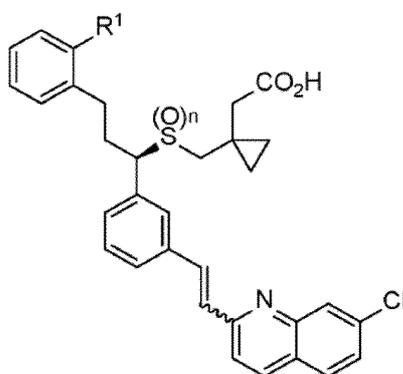
dans lequel G², T, Hyp et G³ sont tels que définis ci-dessus ; ou

(d) la séquence d'acides aminés :

10 Ala-Lys-Pro-G²-T-Hyp-Hyp-Thr-G⁴-Lys (SEQ ID No: 9),

dans lequel G⁴ est sélectionné dans le groupe constitué de Tyr, pTyr, 3Hyp, 4Hyp, Thr, pThr et DOPA, et G², T et Hyp sont tels que définis ci-dessus ; et

15 au moins l'un des résidus Lys et/ou, lorsqu'il est présent, le résidu Ala, du composant peptidique est lié de manière covalente à un ou plusieurs composés de formule I,



I

dans lequel :

20 R¹ est sélectionné dans le groupe constitué de -C(CH₃)₂OH, -COCH₃, -C(CH₃)=CH₂ et -C(CH₃)₂H ; et

n vaut 0, 1 ou 2,

ainsi que des régioisomères, des stéréoisomères et des sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables

25 dudit composé contenant un peptide.

2. Composé contenant un peptide selon la revendication
1, dans lequel

G¹ représente Ala ;

G² représente Ser ;

5 T représente Tyr ; et/ou

G³ ou G⁴ (selon le cas) représente Tyr ou DOPA.

3. Composé contenant un peptide selon la revendication
1 ou la revendication 2, dans lequel le composant

10 peptidique comprend ou est constitué de la séquence
d'acides aminés :

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 4) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No:
11) ;

15 Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No:
13) ;

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 14) ;

Lys-Pro-Ser-pTyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 15) ;

20 Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No:
18) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No:
19) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No:

25 20) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No:
21) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 22),

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No:

30 23) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 24) ;

et

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 25).

4. Composé contenant un peptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les un ou plusieurs composés de formule I est/sont le montélukast, le montélukast styrène ou le montélukast styrène hydrogéné.
5

5. Composé contenant un peptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation comme produit pharmaceutique.
10

6. Formulation pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de celui-ci, et un adjuvant, diluant ou véhicule pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable.
15

7. Composé contenant un peptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de celui-ci, ou formulation telle que définie dans la revendication 6, pour une utilisation dans le traitement de l'inflammation, d'un trouble inflammatoire, et/ou d'un trouble caractérisé par une inflammation, ou pour une utilisation dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
20
25

8. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon la revendication 7, dans lequel ou dans laquelle :
30

(a) le trouble inflammatoire comprend une inflammation d'un ou de plusieurs des tissus mous, des articulations, des nerfs, du système vasculaire, d'un ou de plusieurs

- 5 -

organes internes, d'une ou de plusieurs surfaces muqueuses ou de la peau ;

(b) le trouble inflammatoire comprend l'inflammation d'une ou de plusieurs surfaces muqueuses et est choisi
5 parmi la mucosite buccale, les ulcères aphteux, l'otite moyenne, la laryngite, la trachéite, l'œsophagite, la gastrite, l'entérite et l'entérocolite, la dysenterie bacillaire, la dysenterie amibienne chronique, la schistosomiase, la colite ulcéreuse non spécifique,
10 l'entérite régionale, la cervicite et l'endocervicite, l'endométrite, l'inflammation causée par une lésion par inhalation, l'inflammation des muqueuses associée aux cancers et l'inflammation des muqueuses associée à une infection ;

15 c) le trouble inflammatoire comprend une inflammation du cœur, de l'estomac, de l'intestin, du poumon, du foie, de la rate, du rein, du pancréas, de la vessie, de l'ovaire ou de la prostate, une péricardite, une myocardite, une endocardite, une pneumonie, une hépatite,
20 une splénite, une néphrite, une pancréatite, une cystite, une ovarite, une prostatite ou un ulcère gastrique ;

(d) le trouble inflammatoire est choisi parmi le psoriasis, l'acné, l'eczéma, la dermatite, la dermatite séborrhéique, la rhinite, la conjonctivite, les
25 hémorroïdes, une maladie pulmonaire obstructive chronique, y compris l'emphysème ou la bronchite chronique, et une maladie intestinale inflammatoire ;

(e) le trouble inflammatoire comprend une inflammation de l'œil et de la zone environnante, une conjonctivite,
30 une kératite ou une névrite optique ; et/ou

(f) le trouble caractérisé par une inflammation est, ou entraîne, une blessure ou une brûlure.

9. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel ou dans laquelle :

(a) le trouble inflammatoire est l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite allergique/atopique ou la dermatite séborrhéique ;

(b) la maladie intestinale inflammatoire est la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn ;

(c) le trouble inflammatoire de l'œil est choisi parmi la conjonctivite allergique, la kératite épithéliale aiguë, la kératite nummulaire, la kératite interstitielle, la kératite disciforme, la kératite neurotrophique, la kératite de la plaque muqueuse, la kératite à herpès simplex, la kératite à herpès zoster, la kératite bactérienne, la kératite fongique et la kératite à Acanthamoeba, la kératite onchocerquienne, la kératite ponctuée superficielle, la kératite ulcéreuse, la kératite d'exposition, la photokératite et rougeur oculaire aiguë des lentilles de contact ;

(d) la blessure comprend une abrasion, une égratignure, une incision, une lacération, une piqûre cutanée, une avulsion, une ecchymose, une cicatrice ou une ampoule ; et/ou

e) le trouble entraînant une blessure est une hémorroïde ou une colite ulcéreuse.

25

10. Composé contenant un peptide tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de celui-ci, ou formulation telle que définie dans la revendication 6, pour une utilisation dans le traitement d'une affection pulmonaire et/ou d'une affection fibrotique, choisie parmi la fibrose pulmonaire, la fibrose rénale, la fibrose hépatique, la silicose, la bronchite aiguë, la bronchite chronique, la

30

trachéobronchite, l'asthme bronchique, l'état de mal
asthmatique, la bronchectasie, les infections des voies
respiratoires supérieures, y compris le rhume et la
grippe), l'inflammation allergique des voies
5 respiratoires, la pneumonie bactérienne, la pneumonie
virale, la pneumonie à mycoplasme, la reckettsia, la
pneumonie causée par les radiations, le pneumocoque, la
pneumonie staphylococcique, le pneumonie streptococcique,
la pneumonie à bacille gram négatif, la candidose
10 pulmonaire, l'aspergillose, la mucormyose,
l'histoplasmosse, l'actinomycose, la nocardiose, la
mycose pulmonaire, la cryptococcose, l'abcès pulmonaire,
la pneumonie anaphylactique, le syndrome de Loeffler,
l'alvéolite allergique extrinsèque, l'éosinophilie
15 pulmonaire, l'éosinophilie, l'emphysème pulmonaire
obstructive, l'œdème pulmonaire, la tuberculose
pulmonaire, l'alcalose respiratoire (acidose), la lésion
pulmonaire aiguë, la maladie pulmonaire interstitielle,
l'empyème, le fibrome pulmonaire et le cœur pulmonaire.

20

11. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon
la revendication 10, dans lequel ou dans laquelle l'état
est choisi parmi une fibrose pulmonaire idiopathique ou
une lésion pulmonaire aiguë.

25

12. Composé contenant un peptide tel que défini dans
l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel
pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de
celui-ci, ou formulation telle que définie dans la
30 revendication 6, pour une utilisation dans le traitement
d'une infection virale, provoquée par un ou plusieurs
virus choisis parmi un adénovirus, le papillomavirus
humain, le virus BK, le virus JC, l'herpès simplex, le
virus de type 1, l'herpès simplex, le virus de type 2,

le virus varicelle-zona, le virus d'Epstein-Barr, le
cytomégalovirus humain, le virus de l'herpès humain, le
type 8, la variole, le virus de l'hépatite B, le
parvovirus B19, l'astrovirus humain, un norovirus, le
5 virus de Norwalk, le coxsackievirus, le virus de
l'hépatite A, le poliovirus, un rhinovirus, un
coronavirus, le virus de l'hépatite C, le virus de la
fièvre jaune, le virus de la dengue, le virus du Nil
occidental, le virus de l'encéphalite à tique, le virus
10 de l'immunodéficience humaine, le virus de la rubéole,
le virus Lassa, l'hantavirus, le virus de la fièvre
hémorragique de Crimée-Congo, le virus Hantaan, le virus
Ebola, le virus Marburg, le virus Ravn, le virus de la
grippe, le virus de la rougeole, le virus des oreillons,
15 le virus parainfluenza, le virus respiratoire syncytial,
les Rhabdoviridae, le virus de l'hépatite E, le rotavirus,
l'orbivirus, le coltivirus, le virus Banna et le virus
de l'hépatite D.

20 13. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon
la revendication 12, dans lequel ou dans laquelle le
virus est choisi parmi un adénovirus, le papillomavirus
humain, l'herpès simplex, le virus de type 1, l'herpès
simplex, le virus de type 2, un rhinovirus, un
25 coronavirus, un virus influenza A, un virus influenza B
ou un virus influenza C, un virus parainfluenza et un
virus respiratoire syncytial.

30 14. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon
la revendication 13, dans lequel ou dans laquelle le
virus provoque une infection des voies respiratoires.

15. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon
l'une quelconque des revendications 5 ou 7 à 14 (selon

le cas), dans lequel ou dans laquelle le ou les composés ou sels de ceux-ci sont administrés sous la forme d'une formulation topique pour traiter l'affection concernée par voie d'administration topique directe sur la peau ou
5 sur une surface muqueuse.

16. Composé, ou formulation, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 ou 7 à 15 (selon le cas), dans lequel ou dans laquelle le ou les composés
10 sont administrés par voie orale, intraveineuse, intra-artérielle, intravasculaire, périvasculaire, intramusculaire, cutanée, sous-cutanée, transmuqueuse, sublinguale, buccale, rectale, intravaginale, transdermique, nasale, pulmonaire, trachéale, bronchique,
15 intrapéritonéale ou anorectale.