

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 52226 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/605; A61K 38/00**

(43) Date de publication :
31.08.2022

(21) N° Dépôt :
52226

(22) Date de Dépôt :
05.04.2019

(30) Données de Priorité :
05.04.2018 IN 201821013109

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2019/052835 05.04.2019

(71) Demandeur(s) :
Sun Pharmaceutical Industries Limited, Sun House Plot No. 201 B/1 Western Express Highway Goregaon (E) Mumbai Maharashtra 400 063 (IN)

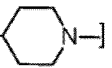
(72) Inventeur(s) :
THENNATI, Rajamannar ; CHATURVEDI, Nishith ; BURADE, Vinod Sampatrao ; SHAHI, Pradeep Dinesh ; NATARAJAN, Muthukumaran ; NAGARAJA, Ravishankara Madavati ; ZALAWADIA, Rishit Mansukhlal ; PANDYA, Kunal ; PATEL, Brijeshkumar ; JOSHI, Dhiren Rameshchandra ; SONI, Krunal Harishbhai ; TIWARI, Abhishek ; PATEL, Vipulkumar Shankarbai

(74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19724915.4

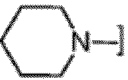
(54) Titre : **NOUVEAUX ANALOGUES DE GLP-1**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux analogues de peptide-1 de type Glucagon (GLP-1) (7-37) ayant une séquence d'acides aminés avec Leu ou Ile au niveau de l'extrémité C-terminale. Les nouveaux analogues sont des agonistes puissants de GLP-1 ayant un effet indésirable réduit et une durée d'action améliorée. La présente invention concerne en outre des dérivés acylés des nouveaux analogues qui ont en outre une puissance et une durée d'action améliorées et sont appropriés pour une administration par voie orale. Les analogues selon la présente invention peuvent être utiles dans le traitement du diabète et de l'obésité.

REVENDICATIONS

1. Polypeptide comprenant la séquence d'acides aminés :
 H-X2-X3-X4-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-X16-G-Q-A-A-X21-E-F-
 X24-A-W-L-V-R-G-R-G-X33-X34
- 5 dans lequel X2 est Ser, Ser(OMe), D-Ser, D-Ser(OMe), Ala
 ou Aib ;
 X3 est absent ou Gln ;
 X4 est Glu ;
 X16 est Glu ;
- 10 X24 est Ile ;
 X33 est Leu, -D-Leu, D-Ile ou Ile ;
 X34 est absent et
 X21 est Lys dans lequel le groupe amino de chaîne
 latérale (ϵ amino) de Lys est acylé avec un fragment :
- 15 { -Q-T-U-W-Y-Z
 dans lequel Q et T sont absents ;
 U est absent ou $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$ dans
 lequel } est un point d'attache avec le groupe W ;
 W est absent ou choisi dans un groupe constitué de -
- 20 $C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$], $-C(O)-NH-(CH_2)_{3-4}-NH-$],
 $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$] et
- $-C(O)-NH-$  dans lequel] est un point d'attache avec
 le groupe Y ;
- Y est $-C(O)-(CH_2)_2-CH(COOH)NH--$ et -- est un point
 25 d'attache avec le groupe Z ;
 Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ ou $-C(O)-(CH_2)_n-CH_3$ dans lequel n
 est un nombre entier de 14 à 20.
2. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2
 est Aib ;
- 30 X3 est absent ;
 X33 est Leu ;
 U est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$;
 W est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$] et
 Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel n est le nombre

entier 16.

3. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2 est Aib ;
- X3 est absent ;
- 5 X33 est Leu ;
- U est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$;
- W est $-C(O)-C(CH_3)_2-NH-$] et
- Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel n est le nombre entier 16.
- 10 4. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2 est Aib ;
- X3 est absent ;
- X33 est Leu ;
- U est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$;
- 15 W est $-C(O)-NH-(CH_2)_4-NH-$] et
- Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel n est le nombre entier 16.
5. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2 est Aib ;
- 20 X3 est absent ;
- X33 est Leu ;
- U est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$;
- W est
- $-C(O)-NH-$  $-]$
- et
- 25 Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel n est le nombre entier 16.
6. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2 est Aib ;
- X3 est absent ;
- 30 X33 est Leu ;
- U est $-C(O)-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-$;
- W est $-C(O)-NH-(CH_2)_3-NH-$] et
- Z est $-C(O)-(CH_2)_n-COOH$ dans lequel n est le nombre entier 16.

7. Polypeptide selon la revendication 1, où X2 est Ser, Ser(OMe), D-Ser, D-Ser(OMe) ;
 X3 est absent ;
 X33 est Leu ;
- 5 U est $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\}$;
 W est $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-]$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-]$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$ et
 Z est $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ou $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ dans lequel n est un nombre entier de 14 à 20.
- 10 8. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel W est choisi dans un groupe constitué de $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{3-4}-\text{NH}-]$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-]$ et
- $$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{N}-]$$
9. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2
- 15 est Ala ;
 X3 est absent ;
 X33 est Leu ;
 W est absent ;
 Z est $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ dans lequel n est le nombre
- 20 entier 14.
10. Polypeptide selon la revendication 1, dans lequel X2 est Aib ;
 X3 est absent ;
 X33 est Leu ;
- 25 W est absent ;
 Z est $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ dans lequel n est le nombre entier 14.