

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27618 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 19/02; A61K 38/04**

(43) Date de publication :
01.11.2005

(21) N° Dépôt :
28425

(22) Date de Dépôt :
05.08.2005

(30) Données de Priorité :
07.02.2003 DE 103 04 994.0

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2004/000550 23.01.2004

(71) Demandeur(s) :
**SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, BRUNINGSTRASSE 50 65929
FRANKFURT (DE)**

(72) Inventeur(s) :
MICHAELIS, Martin ; RUDOLPHI, KARL

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **UTILISATION DES ANTAGONISTES DU RECEPTEUR B2 DE LA BRADYKININE
POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTEO-ARTHROSE**

(57) Abrégé : Les peptides à effet antagoniste de la bradykinine sont adaptés à la préparation de médicaments pour le traitement prophylactique et thérapeutique de maladies dont le développement est en partie dû à l'activité accrue de métalloprotéinases matricielles. Font partie de ces maladies les maladies articulaires dégénératives, par exemple l'ostéoarthrose et la spondylose, l'atrophie du cartilage suite à une lésion articulaire ou à une position de repos prolongée de l'articulation après lésion d'un ménisque ou d'une rotule ou bien des déchirures ligamentaires.

ABREGE

Les peptides à effet antagoniste de la bradykinine sont adaptés à la préparation de médicaments pour le traitement prophylactique et thérapeutique de maladies dont le développement est en partie dû à l'activité accrue de métalloprotéinases matricielles. Font partie de ces maladies les maladies articulaires dégénératives, par exemple l'ostéoarthrose et la spondylose, l'atrophie du cartilage suite à une lésion articulaire ou à une position de repos prolongée de l'articulation après lésion d'un ménisque ou d'une rotule ou bien des déchirures ligamentaires.

CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
115, Bd. de l'Industrie
CAEN (14000) - FRANCE
Tel/Fax: (212) 2231.05.00 / 01.04.53

Utilisation des antagonistes du récepteur B2 de la bradykinine pour le traitement de l'ostéo-arthrose

5 L'invention concerne l'utilisation de peptides ayant une action antagoniste de la bradykinine pour la production de produits pharmaceutiques destinés au traitement des maladies articulaires dégénératives.

10 Lors des maladies articulaires dégénératives telles que l'ostéo-arthrose, il se produit une destruction progressive lente des articulations qui est provoquée en particulier par la dégradation protéolytique du collagène par les collagénases. Les collagénases appartiennent à la superfamille des métalloprotéinases (MP) ou des métalloprotéinases matricielles (MMPs). Les MMPs sont capables de dégrader le collagène et les protéoglycanes fibrillaires et non fibrillaires, qui sont des constituants important de la
15 matrice cartilagineuse. La MMP 3 est impliquée dans la dégradation biologique de la matrice extracellulaire et se trouve à des taux accrus chez les patients atteints d'ostéo-arthrose, et c'est la raison pour laquelle on accorde une importance particulière à la MMP 3 dans la dégradation de la matrice articulaire au cours de l'ostéo-arthrose (Manicourt et al. (1994)
20 Arthritis and Rheumatism 37 : 1774-83).

La bradykinine est un nonapeptide naturel qui présente certains effets pharmacologiques qui conduisent à l'inflammation et à la douleur. Des peptides ayant une action antagoniste de la bradykinine ont déjà été décrits
25 dans le brevet européen EP 0 370 453 B1. Il est encore connu que les peptides ayant une action antagoniste de la bradykinine peuvent être utilisés dans le traitement de l'ostéo-arthrite ou de la polyarthrite rhumatoïde (AU 638 350). L'ostéo-arthrite et la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies articulaires ayant des phases inflammatoires sévères au
30 cours de la maladie. Lerner et al. (Arthritis and Rheumatism (1987), 30, 530-540) ont rapporté que, dans le contexte de la polyarthrite rhumatoïde, la bradykinine peut en réalité améliorer la résorption osseuse, mais ne stimule pas la dégradation de la matrice cartilagineuse elle-même.

35 Au cours de la tentative de trouver des composés actifs pour le traitement des maladies articulaires dégénératives, il a maintenant été trouvé que le peptide utilisé selon l'invention inhibe la libération des MMPs telles que la MMP-3 (et la MMP-1 et la MMP-13). Par conséquent, la dégradation de la

matrice peut être inhibée de façon significative plus efficacement que uniquement par l'inhibition des MMPs elles-mêmes qui ont déjà été libérées ou formées dans le tissu.

5 L'invention concerne par conséquent l'utilisation du composé de formule I



10 pour la production de produits pharmaceutiques destinés au traitement de maladies articulaires dégénératives, dans laquelle :

A a₁ est un atome d'hydrogène, (C₁-C₈)-alkyle, (C₁-C₈)-alcanoyle, (C₁-C₈)-alkoxycarbonyle ou (C₁-C₈)-alkylsulfonyle, dans lesquels dans chaque cas 1, 2 ou 3 atomes d'hydrogène sont éventuellement remplacés par 1, 2 ou 3 radicaux identiques ou différents du groupe constitué de carboxy, amino, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alkylamino, hydroxy, (C₁-C₃)-alcoxy, halogène, di-(C₁-C₄)-alkylamino, carbamoyle, sulfamoyle, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyle, (C₆-C₁₂)-aryle et (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₅)-alkyle,

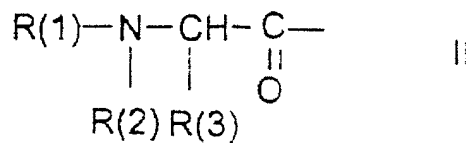
15 ou dans lesquels dans chaque cas 1 atome d'hydrogène est éventuellement remplacé par un radical du groupe constitué de (C₃-C₈)-cycloalkyle, (C₁-C₄)-alkylsulfonyle, (C₁-C₄)-alkylsulfinyle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkylsulfonyle, (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkylsulfinyle, (C₆-C₁₂)-aryloxy, (C₃-C₉)-hétéroaryle et (C₃-C₉)-hétéroaryloxy et 1 ou 2 atomes d'hydrogène sont remplacés par 1 ou 2 radicaux identiques ou différents du groupe constitué de carboxy, amino, (C₁-C₄)-alkylamino, hydroxy, (C₁-C₄)-alcoxy, halogène, di-(C₁-C₄)-alkylamino, carbamoyle, sulfamoyle, (C₁-C₄)-alkyloxycarbonyle, (C₆-C₁₂)-aryle et (C₆-C₁₂)-aryle-(C₁-C₅)-alkyle,

25
30
35 a₂ est (C₃-C₈)-cycloalkyle, carbamoyle, qui peut être éventuellement substitué sur l'azote par (C₁-C₆)-alkyle ou (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryle, (C₆-C₁₂)-aryloyle, (C₆-C₁₂)-arylsulfonyle ou (C₃-C₉)-hétéroaryle ou (C₃-C₉)-hétéroaryloyle, où dans les

3

radicaux définis en a₁) et a₂) hétéroaryle, aryloyle, arylsulfonyle et hétéroaryloyle dans chaque cas est éventuellement substitué par 1, 2, 3 ou 4 radicaux différents du groupe constitué de carboxy, amino, nitro, hydroxy, cyano, (C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, halogène, di-(C₁-C₄)-alkylamino, carbamoyle, sulfamoyle et (C₁-C₄)-alcoxycarbonyle, ou

a₃) est un radical de formule II,



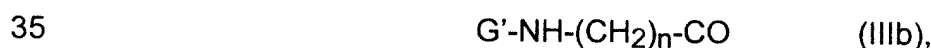
dans laquelle

R(1) est défini comme A en a₁) ou a₂),
 R(2) est un atome d'hydrogène ou méthyle,
 R(3) est un atome d'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle, où alkyle est non substitué ou monosubstitué par amino, amino substitué, hydroxy, carbamoyle, guanidino, guanidino substitué, uréido, mercapto, méthylmercapto, phényle, 4-chlorophényle, 4-fluorophényle, 4-nitrophényle, 4-méthoxyphényle, 4-hydroxyphényle, phtalimido, 4-imidazolyle, 3-indolyle, 2-thiényne, 3-thiényne, 2-pyridyle, 3-pyridyle ou cyclohexyle, où amino substitué est un radical -NH-A- et guanidino substitué est un radical -NH-C(NH)-NH-A-, dans lequel A est tel que défini en a₁) ou a₂) ;

B est Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutyroyle ou un radical L-homoarginine,

où dans chaque cas le groupement amino ou guanidino de la chaîne latérale peut être substitué par un A comme décrit en a₁) ou a₂) ;

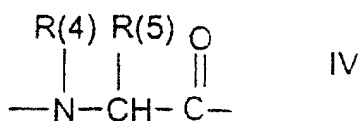
X est un composé de formule IIIa ou IIIb



CABINET AKSIMAN
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 15, rue Koutal, 11100 Minsk
 BÉLORUSSIE

4

dans lesquelles G' indépendamment les uns des autres est un radical de formule IV



5

dans laquelle R(4) et R(5) conjointement avec les atomes les portant est un système de cycle hétérocyclique mono-, bi- ou tricyclique ayant de 2 à 15 atomes de carbone, et n est de 2 à 8 ;

10

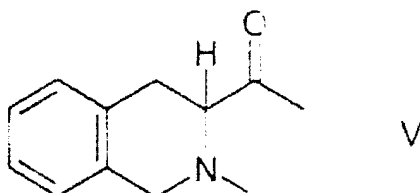
E est le radical de la phénylalanine, qui est éventuellement substitué par halogène en position 2, 3 ou 4 du cycle, ou est tyrosine, O-méthyltyrosine, 2-thiénylalanine, 2-pyridylalanine ou naphtylalanine ;

15

F indépendamment les uns des autres est le radical d'un acide aminé aliphatique ou aromatique neutre, acide ou basique, qui peut être substitué dans la chaîne latérale, ou est une liaison covalente ;

(D)-Tic est le radical de formule V

20



25

G est G' ou une liaison covalente ;
F' est le radical d'un acide aminé basique Arg ou Lys sous la forme L ou D ou une liaison covalente, où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale peut être substitué par A tel que défini en a₁) ou a₂),

30

ou un radical -NH-(CH₂)_n- où n est 2 - 8, ou une liaison covalente ;
I est -OH, -NH₂ ou NHC₂H₅ ;

K est le radical $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_x\text{-CO}$ où x est de 1 à 4 ou une liaison covalente ;

M est défini comme F,
et ses sels physiologiquement tolérables.

5

Un autre objet de l'invention est également l'utilisation selon l'invention du composé de formule I, dans laquelle :

B est Arg, Orn ou Lys,
où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale est non substitué ou peut être substitué par (C₁-C₈)-alcanoyle, (C₇-C₁₃)-aryloyle, (C₃-C₉)-hétéroaryloyle, (C₁-C₈)-alkylsulfonyle ou (C₆-C₁₂)-arylsulfonyle, où les radicaux aryle, hétéroaryle, aryloyle, arylsulfonyle et hétéroaryloyle peuvent être substitués comme décrit ci-dessus en a₂) par éventuellement 1, 2, 3 ou 4 radicaux identiques ou différents ;

E est phénylalanine, 2-chlorophénylalanine, 3-chlorophénylalanine, 2-fluorophénylalanine, 3-fluorophénylalanine, 4-fluorophénylalanine, tyrosine, O-méthyltyrosine ou β -(2-thiényl)alanine ;

K est une liaison covalente et

M est une liaison covalente.

25 L'invention concerne encore l'utilisation selon l'invention du composé de formule I, dans laquelle :

A est un atome d'hydrogène, (D)- ou (L)-H-Arg, (D)- ou (L)-H-Lys ou (D)- ou (L)-H-Orn ;

B est Arg, Orn ou Lys,
où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale peut être substitué par un atome d'hydrogène, (C₁-C₈)-alcanoyle, (C₆-C₁₂)-aryloyle, (C₃-C₉)-hétéroaryloyle, (C₁-C₈)-alkylsulfonyle ou (C₆-C₁₂)-arylsulfonyle, où les radicaux aryle, hétéroaryle, aryloyle, arylsulfonyle et hétéroaryloyle peuvent être éventuellement substitués par 1, 2, 3 ou 4 radicaux identiques ou différents du groupe constitué de méthyle, méthoxy et halogène ;

35

C est Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly ou Pro-Hyp-Gly

- E est Phe ou Thia ;
 F est Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile ou Thr ;
 K est une liaison covalente
 M est une liaison covalente
 5 G est le radical d'un système de cycle hétérocyclique de formule IV, choisi parmi les radicaux des hétérocycles pyrrolidine (A), pipéridine (B), tétrahydroisoquinoléine (C), cis-ou trans-décahydroisoquinoléine (D), cis-endo-octahydroindole (E), cis-exo-octahydroindole (E), trans-octahydroindole (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-octahydrocyclopentano[b]pyrrole (F), ou hydroxyproline (V) ;
 10 F' est Arg ;
 I est OH.
- 15 L'invention concerne également l'utilisation selon l'invention d'un composé de formule I, qui est choisi dans le groupe :
- H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 20 H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH et
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

L'invention concerne également l'utilisation selon l'invention de la
 D-arginyl-L-arginyl-L-propyl-L-prolylglycyl-3-(2-thiényl)-L-alanyl-L-séryl-
 25 (3R)-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinoléinecarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indole-2-carbonyl-L-arginine ; qui est également connue sous le nom de HOE 140.

On entend par « (C₁-C₈)-alkyle » des radicaux hydrocarbonés dont la
 30 chaîne carbonée est une chaîne droite ou ramifiée et contient de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle, 2,3-diméthylbutyle, heptyle, néohexyle ou octyle.

Par « halogène » on entend fluor, chlore, brome ou iode.

35 Par « (C₃-C₈)-cycloalkyle » on entend les radicaux qui sont issus de monocycles à 3 à 8 chaînons tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle.

Par « -(C₆-C₁₂)-aryle » on entend les radicaux hydrocarbonés aromatiques ayant de 6 à 14 atomes de carbone dans le cycle. Les radicaux -(C₆-C₁₂)-

aryle sont par exemple phényle, naphtyle, par exemple 1-naphtyle, 2-naphtyle, biphénylyle, par exemple 2-biphénylyle, 3-biphénylyle et 4-biphénylyle, anthryle ou fluorényle. Les radicaux biphénylyle, les radicaux naphtyle et en particulier les radicaux phényle sont des radicaux aryle préférés.

5 Par « (C₃-C₉)-hétéroaryle » on entend les radicaux tels que acridinyle, azétidinyle, benzimidazolyle, benzofuranyle, benzothiofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, benzotriazolyle, benzotétrazolyle, benzisoxazolyle, benzisothiazolyle, benzimidazalinyle, 10 carbazolyle, 4aH-carbazolyle, carbolinyle, chromanyle, chroményle, cinnolinyle, décahydroquinoléinyle, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyle, dihydrofuran[2,3-b]-tétrahydrofurane, furanyle, furazanyle, imidazolidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, 1H-indazolyle, indolinyle, indolizinyle, indolye, 3H-indolye, isobenzofuranyle, isochromanyle, isoindazolyle, isoindolinyle, 15 isoindolye, isoquinoléinyle (benzimidazolyle), isothiazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, naphtyridinyle, octahydroisoquinoléinyle, oxadiazolyle, 1,2,3-oxadiazolyle, 1,2,4-oxadiazolyle, 1,2,5-oxadiazolyle, 1,3,4-oxadiazolyle, oxazolidinyle, oxazolyle, phénanthridinyle, phénanthrolinyle, phénazinyle, phénothiazinyle, phénoxathiinyle, phénoxazinyle, phtalazinyle, pipérazinyle, 20 pipéridinyle, ptéridinyle, purinyle, pyranyle, pyrazinyle, pyroazolidinyle, pyrazolinyle, pyrazolyle, pyridazinyle, pyridooxazolyle, pyridoimidazolyle, pyridothiazolyle, pyridothiophényle, pyridinyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolidinyle, pyrrolinyle, 2H-pyrrolyle, pyrrolyle, quinazolinye, quinoléinyle, 4H-quinolizinyle, quinoxalinye, quinuclidinyle, tétrahydrofuranyle, 25 tétrahydroisoquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, 6H-1,2,5-thiadiazinyle, 1,2,3-thiadiazolyle, 1,2,4-thiadiazolyle, 1,2,5-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, thianthrényle, thiazolyle, thiényle, thiénothiazolyle, thiénooxazolyle, thiénoimidazolyle, thiophényle, triazinyle, 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, 1,2,5-triazolyle, 1,3,4-triazolyle et xanthényle.

30 On préfère pyridyle, tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle ou 4-pyridyle ; pyrrolyle, tel que 2-pyrrolyle et 3-pyrrolyle ; furyle, tel que 2-furyle et 3-furyle ; thiophényle ; thiényle, tel que 2-thiényle et 3-thiényle ; imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, tétrazolyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolye, isoindolye, benzofuranyle, 35 benzothiophényle, 1,3-benzodioxolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, chromanyle, isochromanyle, cinnolinyle, quinazolinye, quinoxalinye, phtalazinyle, pyridoimidazolyle, pyridopyridinyle, pyridopyrimidinyle, purinyle et ptéridinyle.

Les peptides utilisés selon l'invention sont préparés comme décrit dans le document EP 0 370 453 B1.

- 5 Grâce aux propriétés pharmacologiques, les composés selon l'invention sont adaptés à la prophylaxie et à la thérapie sélectives des maladies articulaires dégénératives telles que l'ostéo-arthrose, la spondylose ou la chondroporose suivant un traumatisme articulaire ou une immobilisation
- 10 ou de la patella ou des ligaments déchirés. Par « ostéo-arthrose » on entend une maladie qui se développe principalement en rapport avec une disparité entre la contrainte sur et la capacité de charge des composants articulaires et des tissus articulaires individuels, qui est associée à une destruction progressive du cartilage et qui n'est essentiellement pas
- 15 inflammatoire. L'endommagement du cartilage articulaire, tel que l'usure, la démyélinisation et l'hyalinisation, suivi de changements réactifs dans l'os sous-chondral, et également des changements capsulaires, est prééminent dans la pathologie. Par « spondylose » on entend une arthrose des corps vertébraux, cette arthrose étant caractérisée par une perte non
- 20 inflammatoire de cartilage à partir des corps vertébraux et des disques intervertébraux.

Les produits pharmaceutiques selon l'invention peuvent être administrés par inhalation ou par voie transdermique ou par injection sous-cutanée,

25 intra-articulaire, interpéritonéale ou intraveineuse. On préfère l'administration par voie intra-articulaire ou l'application topique.

Les formes de préparations solides ou pharmaceutiques convenables sont par exemple les suspensions, les émulsions, ou les solutions injectables, et

30 les préparations à libération prolongée du composé actif, dans la préparation desquelles on utilise les excipients habituels.

De préférence, les préparations pharmaceutiques sont préparées et administrées en doses unitaires, chaque unité contenant à titre de

35 constituant actif une certaine dose du composé de formule I selon l'invention. Dans le cas de solutions injectables sous forme d'ampoule, cette dose peut être à la hauteur d'environ 300 mg, mais de préférence d'environ 10 à 100 mg, dans le cas de solutions injectables pour un

traitement intra-articulaire jusqu'à environ 300 microgrammes, de préférence 100 microgrammes.

5 Pour le traitement d'un patient adulte, selon l'activité du composé de formule I, des doses journalières d'environ 0,01 mg/kg à 10 mg/kg de composé actif sont indiquées dans le cas d'une administration systémique ; dans le cas d'une administration de solutions injectables, des doses journalières de 0,001 mg/kg à 0,005 mg/kg de composé actif sont indiquées et dans le cas d'une administration par voie topique ou par
10 inhalation, des doses journalières de 0,01 mg/kg à 5 mg/kg de composé actif sont indiquées. Dans certaines conditions, toutefois, des doses journalières supérieures ou inférieures peuvent également être appropriées. La dose journalière peut être administrée soit par administration unique sous forme de dose unitaire individuelle ou d'un
15 certain nombre de doses unitaires plus faibles soit par administration multiple de plusieurs doses à des intervalles particuliers.

L'invention est illustrée ci-dessous à l'aide d'exemples.

20 Les abréviations utilisées pour les acides aminés correspondent au code à trois lettres qui est habituel en chimie des peptides, comme décrit dans Europ. J. Biochem. 138, 9 (1984). D'autres abréviations utilisées sont listées ci-dessous.

Oic	octahydro-1H-indole-2-carbonyle
25 Thia	2-thiénylalanyle
Tic	1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-3-ylcarbonyle

HOE 140 a été préparé comme décrit dans le document EP 0 370 453 B1.

30

Exemples pharmacologiques

Pour l'analyse de l'action de modification des maladies de HOE 140 dans un modèle de culture cellulaire applicable au cartilage, l'expression de
35 MMP3 a été analysée dans la lignée cellulaire du chondrosarcome SW1353 (ATCC : HTB 94). Pour les expériences, les cellules SW1353 ont été mises en culture dans des conditions standard (37°C, CO₂ à 5 %) dans du DMEM-Glutamax avec du sérum de veau foetal (SVF) à 10 % dans des flacons de culture en matière plastique. Après détrypsinisation des cellules,

50.000 cellules ont étéensemencées par puits d'une plaque à fond plat de 96 puits dans un milieu sans SVF et on a préincubé avec le composé HOE140 dans une étuve. Après une heure, les cellules ont été stimulées par l'addition d'IL1- β humaine (0,1 ng/ml, Roche) dans un volume total de 300 μ l. Après incubation pendant 24 heures dans des conditions standard, le surnageant de culture cellulaire a été prélevé, centrifugé pendant 5 minutes et congelé à -20°C jusqu'à analyse supplémentaire. L'expression de MMP3 dans les surnageants de culture cellulaire a ensuite été analysée à l'aide d'un système d'essai ELISA de MMP3 commercial (Amersham) selon les instructions du fabricant. En parallèle, un test de cytotoxicité WST a été effectué avec les cellules restantes. Pour cela, le système d'essai commercial de Roche a été utilisé et la mesure a été effectuée selon les instructions du fabricant du protocole.

Le Tableau 1 ci-dessous montre les résultats.

La bradykinine augmente la libération de MMP3 de plus de 30 %. Cette augmentation accrue de MMP3 a été inhibée par HOE140 de manière dose-dépendante.

Tableau 1 Libération de MMP-3 à partir des cellules SW

Paramètre de stimulation	Libération de MMP-3		Valeurs relatives basées sur la valeur de départ
	PM (DO 450 nm)	SD	
non stimulées	93	20	
1L1 α (0,05 ng/ml)	328	17	100
IL1 α + bradykinine (0,1 μ M)	433	32	132,0
IL1 α + bradykinine (0,1 μ M) + 0,05 μ M HOE140	458	50	139,6
IL1 α + bradykinine (0,1 μ M) + 0,1 μ M HOE140	371	8	113,1
IL1 α + bradykinine (0,1 μ M) + 0,5 μ M HOE140	309	18	94,2
IL1 α + bradykinine (0,1 μ M) + 1 μ M HOE140	306	27	93,3

19-10-2004

EP0400550

11

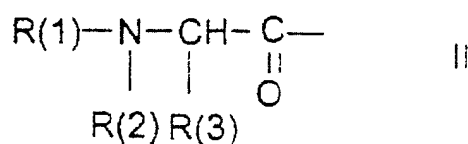
Revendications

1. Utilisation du composé de formule I
A-B-X-E-F-K-(D)-TIC-GM-M-F'-I (I)
5 choisi dans le groupe :
- H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH et
10 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH
- pour la production de produits pharmaceutiques destinés à la
prophylaxie et à la thérapie de l'ostéo-arthrose, la spondylose ou la
chondroporose suivant un traumatisme articulaire ou une
immobilisation relativement longue d'une articulation suivant des
15 blessures du ménisque ou de la patella ou des ligaments déchirés.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise
le composé D-arginyl-L-arginyl-L-propyl-L-prolylglycyl-3-(2-thiényl)-
L-alanyl-L-séryl-(3R)-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinoléinecarbonyl-
20 (2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indole-2-carbonyl-L-arginine.
3. Utilisation du composé de formule I selon la revendication 1 ou 2,
caractérisée en ce que l'administration est effectuée par injection
sous-cutanée, intra-articulaire, intrapéritonéale ou intraveineuse ou
25 par administration par voie transdermique.

CABINET AKS/ MAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
115, Bd. Kinski, 11700 Saint
Catharines - ALIBROC
Tél/Fax: (212.22) 31.93.50 / 31.04.53

arylsulfonyle et hétéroaryloyle dans chaque cas est éventuellement substitué par 1, 2, 3 ou 4 radicaux différents du groupe constitué de carboxy, amino, nitro, hydroxy, cyano, (C₁-C₄)-alkylamino, (C₁-C₄)-alkyle, (C₁-C₄)-alcoxy, halogène, di-(C₁-C₄)-alkylamino, carbamoyle, sulfamoyle et (C₁-C₄)-alcoxycarbonyle, ou

a₃) est un radical de formule II,



dans laquelle

R(1) est défini comme A en a₁) ou a₂),

R(2) est un atome d'hydrogène ou méthyle,

R(3) est un atome d'hydrogène ou (C₁-C₆)-alkyle, où alkyle est non substitué ou monosubstitué par amino, amino substitué, hydroxy, carbamoyle, guanidino, guanidino substitué, uréido, mercapto, méthylmercapto, phényle, 4-chlorophényle, 4-fluorophényle, 4-nitrophényle, 4-méthoxyphényle, 4-hydroxyphényle, phtalimido, 4-imidazolyle, 3-indolyle, 2-thiénylyle, 3-thiénylyle, 2-pyridyle, 3-pyridyle ou cyclohexyle, où amino substitué est un radical -NH-A- et guanidino substitué est un radical -NH-C(NH)-NH-A-, dans lequel A est tel que défini en a₁) ou a₂) ;

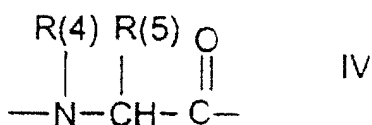
B est Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutyroyle ou un radical L-homoarginine,

où dans chaque cas le groupement amino ou guanidino de la chaîne latérale peut être substitué par un A comme décrit en a₁) ou a₂) ;

X est un composé de formule IIIa ou IIIb



dans lesquelles G' indépendamment les uns des autres est un radical de formule IV



5

dans laquelle R(4) et R(5) conjointement avec les atomes les portant est un système de cycle hétérocyclique mono-, bi- ou tricyclique ayant de 2 à 15 atomes de carbone, et n est de 2 à 8 ;

10

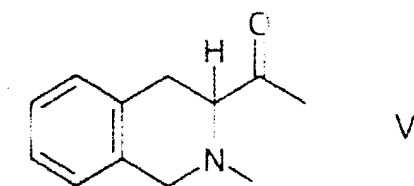
E est le radical de la phénylalanine, qui est éventuellement substitué par halogène en position 2, 3 ou 4 du cycle, ou est tyrosine, O-méthyltyrosine, 2-thiénylalanine, 2-pyridylalanine ou naphtylalanine ;

15

F indépendamment les uns des autres est le radical d'un acide aminé aliphatique ou aromatique neutre, acide ou basique, qui peut être substitué dans la chaîne latérale, ou est une liaison covalente ;

20

(D)-Tic est le radical de formule V



25

G est G' ou une liaison covalente ;
F' est le radical d'un acide aminé basique Arg ou Lys sous la forme L ou D ou une liaison covalente, où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale peut être substitué par A tel que défini en a1) ou a2),

30

ou un radical -NH-(CH₂)_n- où n est 2 - 8, ou une liaison covalente;
I est -OH, -NH₂ ou NHC₂H₅ ;

K est le radical $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}$ où x est de 1 à 4 ou une liaison covalente ;

M est défini comme F,
et ses sels physiologiquement tolérables.

5

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise un composé de formule I, dans laquelle :

10 B est Arg, Orn ou Lys,
où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale est non substitué ou peut être substitué par (C_1-C_8) -alcanoyle, $(\text{C}_7-\text{C}_{13})$ -aryloyle, (C_3-C_9) -hétéroaryloyle, (C_1-C_8) -alkylsulfonyle ou $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -arylsulfonyle, où les radicaux aryle, hétéroaryle, aryloyle, arylsulfonyle et hétéroaryloyle peuvent être substitués comme décrit ci-dessus en a2) par éventuellement 1, 2, 3 ou 4 radicaux identiques ou différents ;

15

20 E est phénylalanine, 2-chlorophénylalanine, 3-chlorophénylalanine, 2-fluorophénylalanine, 3-fluorophénylalanine, 4-fluorophénylalanine, tyrosine, O-méthyltyrosine ou β -(2-thiényl)alanine ;

20

K est une liaison covalente et

M est une liaison covalente.

25

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'on utilise un composé de formule I dans laquelle :

30 A est un atome d'hydrogène, (D)- ou (L)-H-Arg, (D)- ou (L)-H-Lys ou (D)- ou (L)-H-Orn ;

30

B est Arg, Orn ou Lys,
où le groupement guanidino ou le groupement amino de la chaîne latérale peut être substitué par un atome d'hydrogène, (C_1-C_8) -alcanoyle, $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -aryloyle, (C_3-C_9) -hétéroaryloyle, (C_1-C_8) -alkylsulfonyle ou $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -arylsulfonyle, où les radicaux aryle, hétéroaryle, aryloyle, arylsulfonyle et hétéroaryloyle peuvent être éventuellement substitués par 1, 2, 3 ou 4 radicaux

35

- identiques ou différents du groupe constitué de méthyle, méthoxy et halogène ;
- 5 C est Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly ou Pro-Hyp-Gly ;
 E est Phe ou Thia ;
 F est Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nie, Ile ou Thr ;
 K est une liaison covalente
 M est une liaison covalente
 10 G est le radical d'un système de cycle hétérocyclique de formule IV, choisi parmi les radicaux des hétérocycles pyrrolidine (A), pipéridine (B), tétrahydroisoquinoléine (C), cis- ou trans-décahydroisoquinoléine (D), cis-endo-octahydroindole (E), cis-exo-octahydroindole (E), trans-octahydroindole (E), cis-endo-, cis-exo-, trans-octahydrocyclopentano[b]pyrrole (F), ou
 15 hydroxyproline (V) ;
 F' est Arg ;
 I est OH.

4. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 3,
 20 caractérisée en ce que le composé de formule I est choisi dans le groupe :

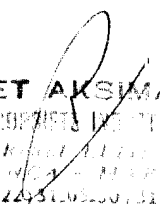
25 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH,
 H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH et
 H-(D)-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

5. Utilisation selon une ou plusieurs des revendications 1 à 4,
 30 caractérisée en ce qu'on utilise le composé D-arginyl-L-arginyl-L-propyl-L-prolylglycyl-3-(2-thiényle)-L-alanyl-L-séryl-(3R)-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinoléinecarbonyl-(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indole-2-carbonyl-L-arginine.

- 35 6. Utilisation du composé de formule I selon une ou plusieurs des revendications 1 à 5, pour la production d'un produit pharmaceutique destiné à la prophylaxie et à la thérapie des maladies articulaires dégénératives telles que l'ostéo-arthrose, la spondylose ou la chondroporose suivant un traumatisme articulaire

ou une immobilisation relativement longue d'une articulation suivant des blessures du ménisque ou de la patella ou des ligaments déchirés.

- 5 7. Utilisation du composé de formule I selon une ou plusieurs des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'administration est effectuée par injection sous-cutanée, intra-articulaire, intrapéritonéale ou intraveineuse ou par administration par voie transdermique.


CABINET AKSIMAN
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ IMMOBILIÈRE
105 Av. République
CAEN (14000) - FRANCE
Tél/Fax: (02) 22 95 10 50 / 51 04 51