

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 29263 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61P 13/12**
(43) Date de publication : **01.02.2008**

(21) N° Dépôt : **30159**

(22) Date de Dépôt : **23.08.2007**

(30) Données de Priorité : **23.02.2005 FR 0501919 ; 12.05.2005 FR 0504798**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2006/000369 17.02.2006**

(71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174 Avenue De France 75013 Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) : **BENSAID, Mohammed ; HERBERT, Jean-marc ; JANIAC, Philip**

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

(54) Titre : **UTILISATION D'UN DERIVE DU PYRAZOLE POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES RENALES**

(57) Abrégé : **UTILISATION D'UN COMPOSÉ ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS CB1 AUX CANNABINOÏDES, SEUL OU ASSOCIÉ À UN AUTRE PRINCIPE ACTIF, DÉRIVÉ DU PYRAZOLE, POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES RÉNALES.**

Abrégé

Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes, seul ou associé à un autre principe actif, dérivé du pyrazole, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement des maladies rénales.

A

UTILISATION D'UN DERIVE DU PYRAZOLE POUR LA PREPARATION
DE MEDICAMENTS UTILES DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT
DES MALADIES RENALES.

5 La présente invention a pour objet l'utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, pour la préparation de médicaments utiles dans la prévention et le traitement des maladies rénales.

Par maladies rénales, on entend les néphropathies diabétiques, l'insuffisance rénale chronique, les maladies rénales terminales l'hypertrophie rénale, l'hyperplasie
10 rénale, la glomérulosclérose, la glomérulonéphrite.


Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dérivés du pyrazole, on entend un composé choisi parmi le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la
15 dénomination commune internationale est rimonabant, décrit dans le brevet européen 656354 et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est surinabant, décrit dans le brevet européen 1150961.

Des études cliniques réalisées avec le rimonabant ont montré qu'il agit sur la prise
20 alimentaire sur le plan quantitatif et qualitatif et réduit le poids corporel de patients obèses (G. Le Fur, 2003, 35, First European Workshop on Cannabinoid Research, Madrid, Spain, 4-5 avril 2003 et Heshmati H.M. et al., Obesity Research, 2001, 9 (suppl. 3), 70.

Il a maintenant été trouvé qu'un antagoniste des récepteurs CB₁ aux
25 cannabinoïdes, dérivés du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, protège la fonction rénale.

Ainsi, selon la présente invention, un composé antagoniste des récepteurs CB₁
aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-
30 5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, peut être utilisé pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir et traiter les maladies rénales.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent une
dose efficace d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé
35 du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.



Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prévention ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

10 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

15 Les formes pour l'administration orale telles que les gélules ou comprimés sont préférées.

20 Plus particulièrement, on préfère des gélules ou des comprimés contenant le rimonabant à une dose comprise entre 5 et 50 mg, plus particulièrement les doses de 5 et 20 mg.

25 De plus, pour l'utilisation selon la présente invention, un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, peut être associé à un autre principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un inhibiteur de rénine ;
- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ;
- 30 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- un antagoniste calcique ;
- un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- 35 - un autre agent antihypertenseur tel qu'un agoniste alpha-adrénergique ;
- un hypolipémiant ou un hypocholestérolémiant ;

- un antidiabétique ;
- un diurétique ;
- un autre agent anti-obésité.

5 Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation des compositions pharmaceutiques contenant en association un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et un autre principe actif choisi parmi les principes actifs de l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- 10
- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ;
 - un antagoniste calcique ;
 - un autre agent anti-hypertenseur tel qu'un agoniste alpha adrénergique ;

15

 - un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
 - un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
 - un antidiabétique ;
 - un diurétique ;
 - un autre agent anti-obésité ;

20 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention des maladies rénales.

Par antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olméstartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

25

Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le fêlodipine ou le vérapamil.

30

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, bénidipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, fêlodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, térodiline, vérapamil.

35

Par bêta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, atéinolol, béfunolol, bétaxolol, bévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvédilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, 5 lévomoprolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol, nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

Par autre agent antihypertenseur tel qu'un agoniste alpha adrénergique, on entend un composé tel que la clonidine, la rilménidine, la maxonidine, la méthyldopa, la 10 guanfacine.

Par diurétique, on entend un composé tel que l'hydrochlorothiazide, la bendrofluméthiazide, la chlortalidone, la ciclétanine, l'indapamide, la xipamide.

Par hypomipémiant ou hypocholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, 15 clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, bêta-sitosterin, tiadénol. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet une 20 composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant, l'atorvastatine ou la pravastatine, ou préférentiellement le rimonabant et la simvastatine.

Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonylurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les 25 thiazolidinedione, les méglitinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose.

Par autre agent anti-obésité, on entend un composé tel que amfépramone, 30 benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine, orlistat, sibutramine ou un autre antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes.

Tout particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une 35 composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, notamment l'irbesartan, le losartan ou le valsartan. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une

composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et l'irbesartan ou le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide et l'irbesartan, ainsi que l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide ou le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide.

Selon un autre mode de réalisation particulier, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant en association le rimonabant et la simvastatine pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et le traitement des maladies rénales.

Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention, chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par "utilisation étalée dans le temps", l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.

Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures, il peut être supérieur si l'un ou l'autre des composés est présenté dans une formulation pharmaceutique permettant, par exemple, une administration hebdomadaire.

Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention soit l'association des deux composés, ou le cas échéant de trois composés, qui peuvent être mises en œuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même

voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

L'invention concerne donc également l'utilisation pour le traitement et la prévention des maladies rénales d'une trousse contenant un antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, et un autre principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, et ledit principe actif ou, le cas échéant, deux principes actifs associés sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

EXEMPLE 1 : Action du rimonabant sur la protection de la fonction rénale chez le rat obèse.

On a étudié l'effet d'un traitement à long terme (12 mois) par le rimonabant, chez les rats Zucker ayant une obésité établie.

La souche fa/fa de rats obèses Zucker est caractérisée par une hyperphagie, l'obésité, une dyslipidémie et un diabète de type 2 se traduisant par le développement progressif d'une néphropathie.

Après 12 mois, les rats obèses Zucker fa/fa traités par le véhicule montrent une hypertrophie marquée des reins ainsi qu'une insuffisance rénale sévère. La détérioration de la fonction rénale se traduit par une élévation marquée des taux plasmatiques d'urée et de créatinine et par une réduction marquée de la clairance de la créatinine. Chez les rats obèses Zucker fa/fa traités par le rimonabant à 3 et 10 mg/kg/jour *per os* pendant 12 mois, on observe que l'élévation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine est diminuée, de façon dose dépendante, et que la clairance de la créatinine est partiellement restaurée. Parallèlement, l'hypertrophie rénale est significativement réduite dans le groupe des rats traités par le rimonabant.

Ainsi, on observe qu'un traitement chronique par le rimonabant à 3 et 10 mg/kg/jour *per os* retarde significativement la protéinurie.

Les effets bénéfiques du rimonabant sur la fonction rénale, interviennent sans changement hémodynamique. Ainsi après 12 mois de traitement aux doses de 3 et 10 mg/kg/jour, la pression artérielle moyenne, la pression ventriculaire gauche, le rythme cardiaque et la contractilité restent inchangés.

5 Parallèlement aux effets bénéfiques sur la préservation de la fonction rénale et la correction des désordres métaboliques lipidiques, le rimonabant à 3 et 10 mg/kg/jour *per os* prolonge très significativement la survie des rats Zucker *fa/fa* obèses. Après 12 mois de traitement, la mortalité atteint 64 % dans le groupe des rats Zucker *fa/fa* obèses non traités, alors qu'elle se limite à 20% ($p < 0,01$) et 28% ($p < 0,05$) chez les rats Zucker obèses traités par le rimonabant, respectivement à 10 et 3 mg/kg/jour *per os*.

10 On a également constitué un groupe de rats Zucker *fa/fa* obèses non traités mais recevant la même quantité de nourriture que le groupe traité par 10 mg/kg/jour *per os* (groupe pair-fed). Ce groupe Zucker *fa/fa* obèse/pair-fed présente une mortalité de 32 % (non statistiquement significatif par rapport au groupe de rats Zucker *fa/fa* obèses non traités), plus précoce que celle observée pour le groupe Zucker traité par le rimonabant à 10 mg/kg/jour pendant 12 mois.

15 A titre de comparaison, après 12 mois de traitement par le véhicule, chez des animaux ne présentant pas de désordres métaboliques (rats Zucker *fa/+* non obèses), la mortalité atteint 4 %.

2

REVENDEICATIONS

- 5 1. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes choisi parmi le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention des maladies rénales.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des néphropathies diabétiques.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale chronique.
4. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la prévention et le traitement des maladies rénales terminales.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle le composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes est le rimonabant.
- 15 6. Utilisation selon la revendication 5 dans laquelle le rimonabant est utilisé à une dose comprise entre 5 mg et 50 mg.

A