

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

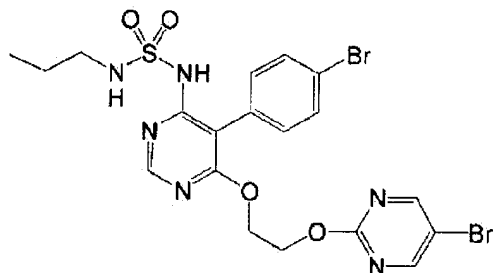
(11) N° de publication : **MA 30704 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; A61K 31/506**
(43) Date de publication : **01.09.2009**

(21) N° Dépôt : **31695**
(22) Date de Dépôt : **06.03.2009**
(30) Données de Priorité : **29.08.2006 IB PCT/IB2006/052999 ; 19.10.2006 IB PCT/IB2006/053857**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2007/053448 28.08.2007**
(71) Demandeur(s) : **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, GEWERBESTRASSE 16 CH-4123 ALLSCHWIL (CH)**
(72) Inventeur(s) : **CLOZEL, Martine**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES**
(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PRODUIT RENFERMANT LE COMPOSÉ DE FORMULE (I) NOTIFIÉE CI-DESSOUS (I) OU UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DUDIT COMPOSÉ, COMBINÉ À AU MOINS UN COMPOSÉ AYANT DES PROPRIÉTÉS D'INHIBITION DE PDE5, OU UN DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES, UTILISÉ À DES FINS THÉRAPEUTIQUES, SIMULTANÉMENT, SÉPARÉMENT OU PENDANT UN CERTAIN TEMPS, POUR TRAITER UNE MALADIE OÙ INTERVIENT LA VASOCONSTRICTION.

ABREGE

L'invention concerne un produit renfermant le composé de formule (I) ci-dessous



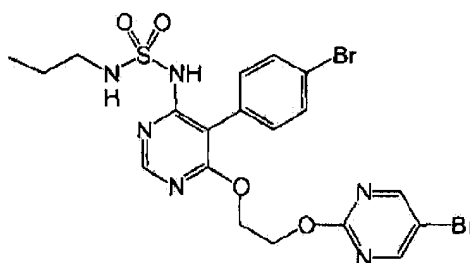
(I)

5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, combiné à au moins un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, utilisé à des fins thérapeutiques, simultanément, séparément ou pendant un certain temps, pour traiter une maladie où intervient la vasoconstriction.

Nombre de lignes : 340

COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES

La présente invention concerne un produit renfermant le composé de formule (I) notifié ci-dessous



(I)

- 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, combiné à au moins un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, utilisé à des fins thérapeutiques, simultanément, séparément ou pendant un certain temps, pour traiter une maladie où intervient la vasoconstriction.
- 10 La publication PCT WO 02/053557 décrit des antagonistes des récepteurs de l'endothéline comprenant le composé de formule (I), et l'utilisation desdits antagonistes des récepteurs de l'endothéline dans le traitement de diverses maladies où intervient la vasoconstriction (par exemple, l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine, l'hypertension artérielle pulmonaire et systémique et le dysfonctionnement
- 15 érectile).

Les inhibiteurs de la PDE-5 ont été notamment décrits dans les documents de brevets suivants :

- * Le US 5,250,534 (décrivant des dérivés de pyrazolopyrimidinone en tant qu'inhibiteurs de PDE-5 et l'ingrédient actif, le sildénafil, ainsi que l'utilisation de ces derniers pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque) et le EP 1 097 711 (décrivant le sildénafil pour le traitement de l'hypertension pulmonaire) ;
- * Le WO 99/24433 (décrivant l'ingrédient actif, le vardénafil, ainsi que son utilisation pour traiter l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et le dysfonctionnement érectile) ;
- 25 * Le US 5,859,006 (décrivant l'ingrédient actif, le tadalafil, ainsi que son utilisation pour traiter l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire, l'angine de poitrine et l'insuffisance cardiaque congestive) ;
- * Le WO 00/27848 (décrivant l'ingrédient actif, l'udénafil, et son utilisation pour traiter l'impuissance).
- 30 Le demandeur vient de découvrir que la combinaison du composé de formule (I) avec un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 produit étonnamment

un effet synergique imprévu dans le traitement de maladies où intervient la vasoconstriction.

5 Ainsi un objectif de cette invention concerne un produit renfermant le composé de formule (I) comme décrit ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule (I), combiné à au moins un (et de préférence un) composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, utilisé à des fins thérapeutiques, simultanément, séparément ou pendant un certain temps, pour traiter une maladie où intervient la vasoconstriction.

10 Les paragraphes suivants donnent les définitions de divers termes utilisés dans la présente demande de brevet, qui s'appliquent uniformément le long du mémoire descriptif et dans les revendications, sauf si une définition clairement énoncée leur confère un sens plus large ou plus étroit.

Dans la présente demande, "PDE-5" désigne la phosphodiesterase de type 5 spécifique de la guanosine 3',5'-monophosphate cyclique (GMPc).

15 "Simultanément" ou "simultané", en parlant d'un emploi thérapeutique, signifie dans la présente demande que l'emploi thérapeutique concerné comprend l'administration de deux ingrédients actifs ou plus par la même voie et en même temps.

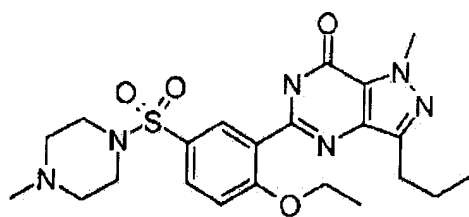
20 "Séparément" ou "séparé", en parlant d'un emploi thérapeutique, signifie dans la présente demande que l'emploi thérapeutique concerné comprend l'administration de deux ingrédients actifs ou plus presque en même temps par deux voies différentes au moins.

25 Une administration thérapeutique "pendant un certain temps" signifie dans la présente demande l'administration de deux ingrédients ou plus à des moments différents et, en particulier, un procédé d'administration en fonction duquel l'administration de l'un des ingrédients actifs est achevée entièrement avant de débiter l'autre ou les autres. Il est ainsi possible d'administrer un des ingrédients actifs pendant plusieurs mois avant d'administrer l'autre ou les autres ingrédients actifs. Dans ce cas, aucune administration simultanée n'a lieu.

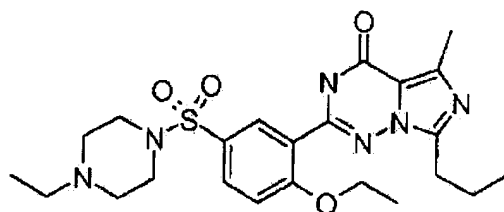
30 Une "maladie où intervient la vasoconstriction" désigne en particulier l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire (y compris l'hypertension artérielle pulmonaire), l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement érectile ou l'angine de poitrine.

35 Un "composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5" désigne un composé qui, lorsqu'il est soumis à "l'essai de détermination de l'IC₅₀ de PDE5" décrit dans la présente demande de brevet, présente une IC₅₀ égale ou inférieure à 1 µM.

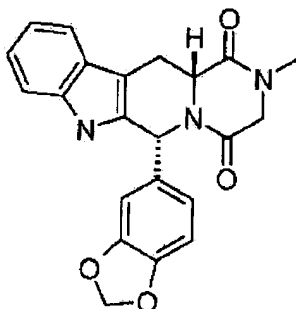
Les exemples spécifiques de composés ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 incluent les composés ayant les structures suivantes (noms) :



(sildénafil)

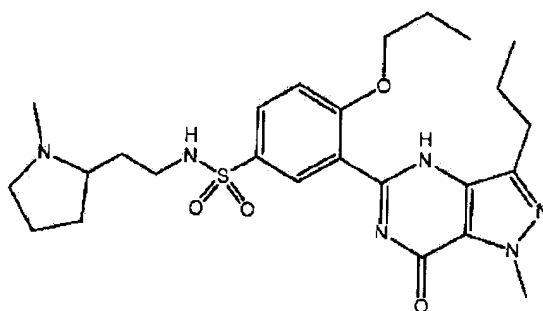


(vardénafil)



(tadalafil)

5



(udénafil)

10 L'expression "sels pharmaceutiquement acceptables" désigne des sels d'addition à un acide et/ou à une base, inorganique ou organique, non toxiques. Une référence est faite au "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

En outre, il est clair que toute référence à un composé de formule (I) ou à un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est également une référence à ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon ce qui est approprié et avantageux.

5 De préférence, le produit conformément à cette invention sera tel que le composé de formule (I) et le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sont destinés pour un emploi thérapeutique qui a lieu simultanément ou pendant un certain temps.

Conformément à une variante préférée de cette invention, le composé de formule (I) et le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 seront administrés simultanément.

10 Conformément à une autre variante préférée de cette invention, le composé de formule (I) et le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 seront administrés pendant un certain temps.

15 Le temps prévu pour l'emploi thérapeutique d'un produit conformément à cette invention sera au moins une semaine et, de préférence, au moins un ou plusieurs mois (par exemple, six mois). Ce temps peut également durer la vie entière du patient recevant le produit. De préférence, l'administration du composé de formule (I) sera faite en alternance avec l'administration d'un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, et l'intervalle entre les deux ne dépassera pas deux ou trois jours (fort préférablement elle ne dépassera pas un jour).

20 De préférence, le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sera sélectionné parmi le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil et l'udénafil. Fort préférablement, le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sera le sildénafil ou le tadalafil.

25 Conformément à une variante particulièrement préférée de l'invention, le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sera le sildénafil.

Conformément à une autre variante particulièrement préférée de l'invention, le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sera le tadalafil.

30 La voie d'administration du composé de formule (I) et celle du composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est de préférence la même. En particulier, la voie d'administration commune pour le composé de formule (I) et le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sera la voie intraveineuse ou orale (notamment la voie orale).

35 Bien que les doses d'administration exactes d'un produit conformément à cette invention doivent être déterminées par le médecin traitant, il convient d'utiliser une dose de 0.05 à 2 mg (et de préférence de 0.1 à 1 mg) de composé de formule (I) par kg du poids corporel du patient en association avec une dose de 0.01 à 1 mg (et de préférence de 0.05 à 0.5 mg) de tadalafil par kg du poids corporel du patient, l'administration prévue des deux composés étant la voie orale, ou en association avec une dose de 0.1 à 2 mg (et de préférence de 0.2 à 1 mg) de sildénafil par kg du poids corporel du patient, l'administration prévue des deux composés étant la voie orale aussi.

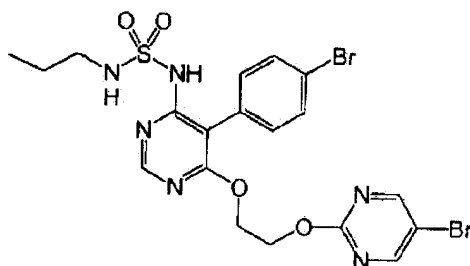
40

De préférence, la maladie qui sera traitée par un produit conformément à cette invention sera sélectionnée parmi l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire, l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement érectile et l'angine de poitrine. Fort préférablement, la maladie qui sera traitée par un produit conformément à cette invention sera sélectionnée parmi l'hypertension artérielle et l'hypertension pulmonaire. En particulier, la maladie qui sera traitée par un produit conformément à cette invention sera l'hypertension pulmonaire (notamment l'hypertension artérielle pulmonaire).

5

L'invention concerne également une composition pharmaceutique renfermant, en tant que principes actifs, le composé de formule (I) ci-dessous

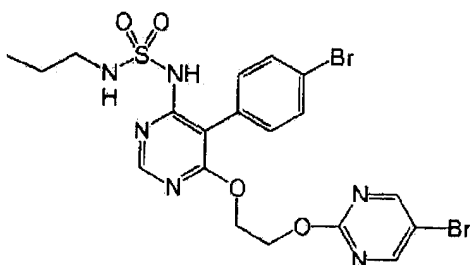
10



(I)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, combiné à au moins un (et de préférence un) composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient.

15 L'invention concerne également l'utilisation du composé de formule (I) ci-dessous



(I)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, combiné à au moins un (et de préférence un) composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans la fabrication d'un médicament destiné à traiter une maladie où la vasodilatation est impliquée.

20

En outre, les préférences indiquées pour le produit conformément à cette invention s'appliquent avantageusement aux compositions pharmaceutiques et aux utilisations de cette invention.

Les modes de réalisation particuliers de l'invention sont décrits dans les exemples suivants, servant à illustrer l'invention en détail sans limiter sa portée.

25

EXEMPLES

Afin d'illustrer l'utilité de cette invention, l'association du composé de formule (I), administré par voie orale en une dose de 0.3 mg/kg, avec le tadalafil administré par voie orale en une dose de 10 mg/kg, a été étudiée dans deux modèles différents d'hypertension artérielle, à savoir le modèle de rat Dahl sensible au sel et le modèle de rat spontanément hypertendu. En plus, l'association du composé de formule (I), administré par voie orale en une dose de 0.3 mg/kg, avec le sildénafil administré par voie orale en une dose de 30 mg/kg, a été étudiée chez le modèle de rat spontanément hypertendu. Les protocoles utilisés sont expliqués en détail dans la partie intitulée "propriétés pharmacologiques des composés de l'invention" ci-après.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSES DE L'INVENTION

Les procédés expérimentaux décrits ci-après peuvent être utilisés pour démontrer les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

15 **Modèle de rat Dahl sensible au sel**

Des rats Dahl sensibles au sel (Dahl-S) sont achetés auprès de Harlan (Pays Bas). Ils sont logés en groupes durant la période d'acclimatation et logés individuellement après l'implantation du dispositif de télémétrie. Tous les rats sont maintenus dans des conditions identiques et ont un libre accès à une moulée standard pour rat en forme de granulés (pelleted chow) et à l'eau. Les rats Dahl sensibles au sel développent une hypertension artérielle uniquement lors de l'exposition à un apport de sel. Leur alimentation est une diète chow riche en sel (8%) (Purina series 5500). Cinq semaines après l'administration du sel, un système de télémétrie est implanté sous anesthésie par inhalation d'isoflurane à 2.5% (dans 70% O₂ + 30% N₂O). Dans des conditions aseptiques, un émetteur radioélectrique est implanté dans la cavité péritonéale, et un cathéter sensible est inséré dans l'aorte descendante et avancé en pointant en amont légèrement en dessous de la bifurcation de l'artère rénale. L'émetteur est suturé sur la musculature abdominale et la peau est fermée. Une plateforme de récepteur transforme le signal radio en entrée numérique qui est envoyée à un ordinateur personnel dédié (Compaq, deskpro). Les mesures de la pression artérielle sont calibrées en utilisant une entrée à partir d'une pression ambiante de référence. Les unités de télémétrie sont obtenues de Data Sciences (St. Paul, MN, USA).

Les composés sont administrés au moins 2 semaines après l'implantation du système de télémétrie. Le composé de formule (I) et le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 sont préparés dans la gomme arabique à 5% et administrés par gavage oral. Les effets aigus du composé de formule (I), du composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 et de leur combinaison sur la pression artérielle sont mesurés en recueillant les données à des intervalles de 5 minutes pendant 72 heures après l'administration orale. Des moyennes par heure de la pression artérielle sont calculées pour chaque rat. Chaque rat sert comme son propre témoin, en utilisant les données de la pression artérielle des 24 dernières

heures avant l'administration du médicament. Les deux courbes (la pression artérielle de la période témoin et la pression artérielle de la période thérapeutique) sont tracées ensemble et l'aire entre les courbes (ABC) de 0 à 72 heures est calculée. Plus ABC est élevée, plus l'effet de l'article testé pour l'abaissement de la pression artérielle est fort.

Modèle de rat spontanément hypertendu

Le même protocole que celui du modèle de rat Dahl sensible au sel est utilisé, sauf que les rats spontanément hypertendus (SHR) remplacent les rats Dahl-S et que les rats SHR ne reçoivent aucun régime salin. Les rats SHR sont achetés auprès de Harlan (Pays Bas).

Test de détermination d'IC₅₀ de PDE5

Afin d'estimer l'ampleur de l'inhibition de l'activité de PDE5 d'un composé d'essai, l'essai suivant est effectué. L'enzyme phosphodiesterase-5 (PDE 5) est séparée des tissus érectiles (corpus cavernosa) humains. Environ 3 g de ce tissu est homogénéisé avec 12 ml de tampon HEPES (HEPES 20 mM, saccharose 250 mM, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, pH 7.2) à 4°C. La solution est filtrée avec une double couche de gaze et centrifugée (100,000 xg) pendant 60 minutes à 4°C. Le surnageant est filtré avec un papier filtre 0.2 µm et séparé par CLHP (colonne échangeuse d'anions Mono Q) avec un gradient de concentration de 0-500 mM NaCl pour éluer des isoenzymes de PDE. L'activité enzymatique est mesurée sur chaque fraction de colonne par le procédé suivant pour séparer la fraction et l'inhibition de PDE5 par le composé d'essai est mesurée avec la fraction PDE5. A un tube de 1.5 ml sont ajoutés 100 µl de mélange réactif (Tris-HCl 15 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA 0.5 mg/ml, pH 7.4) et la quantité appropriée de fraction de composé d'essai et de composé d'essai, et le mélange est bien mélangé. A cette solution est ajouté ³H-cAMP ou ³H-cGMP (500 nM, 2 µCi/ml), le mélange est réagi dans l'incubateur à 30°C pendant environ 1 heure et la réaction est désactivée en mettant le tube dans l'eau bouillante pendant environ 45 secondes à 2 minutes. Puis le tube est refroidi dans un bain de glace pendant environ 5 min. A ce tube est ajouté du venin de serpent (1 mg/ml, 100 µl) ou 5-nucléotidase (0.1 unité/tube) et le mélange est réagi dans un incubateur à 37°C pendant 10 min et refroidi dans un bain de glace. Un volume de méthanol triple de la résine est ajouté à la résine échangeuse d'anions (résine Bio-Rad, AG1-X2, maille 200-400) qui a été lavée déjà dans l'ordre avec HCl 0.5N, H₂O, NaOH 0.5N, H₂O, HCl 0.5N et H₂O et ajustée au pH 5. Puis 1 ml de la résine prétraitée est placée dans chaque tube en agitant (vortex). Le mélange est laissé à 4°C pendant 15 minutes en agitant occasionnellement et centrifugé (10,000 rpm) pendant environ 5 minutes pour sédimenter la résine. Le surnageant (700 µl) est transféré dans un flacon à scintillation liquide et mélangé avec 10 ml de cocktail de scintillation. Après la stabilisation de la solution en la laissant au repos durant la nuit, la radioactivité du tube est mesurée par un compteur-β.

Si le composé d'essai a une IC₅₀ égale ou inférieure à 1 µM, il est considéré comme ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 correspondant aux objectifs de cette

demande de brevet. Si le composé d'essai a une IC_{50} supérieure à 1 μM , il est considéré comme n'ayant pas de propriétés d'inhibition de PDE5 correspondant aux objectifs de cette demande de brevet.

EXEMPLE 1

- 5 D'après le protocole d'essai décrit ci-dessus dans la partie intitulée "modèle de rat Dahl sensible au sel", l'administration orale du composé de formule (I) et du tadalafil diminue la pression artérielle des rats Dahl-S : le composé de formule (I) (0.3 mg/kg) diminue la pression artérielle avec un ABC de 256 et le tadalafil (10 mg/kg) avec un ABC de 310. Après l'administration orale de la combinaison (composé de formule (I) en 0.3 mg/kg et tadalafil en 10 mg/kg), ABC est 923, démontrant un effet synergique.

EXEMPLE 2

- 15 D'après le protocole d'essai décrit ci-dessus dans la partie intitulée "modèle de rat spontanément hypertendu", l'administration orale du composé de formule (I) et du tadalafil diminue la pression artérielle des rats SHR : le composé de formule (I) (0.3 mg/kg) diminue la pression artérielle avec un ABC de 44 et le tadalafil (10 mg/kg) avec un ABC de 286. Après un gavage oral de la combinaison (composé de formule (I) en 0.3 mg/kg et le tadalafil en 10 mg/kg), ABC est 444, confirmant l'effet synergique.

EXEMPLE 3

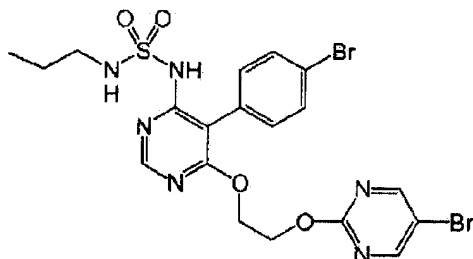
- 20 D'après le protocole d'essai décrit ci-dessus dans la partie intitulée "modèle de rat spontanément hypertendu", l'administration orale du composé de formule (I) et du sildénafil diminue la pression artérielle des rats SHR : le composé de formule (I) (0.3 mg/kg) diminue la pression artérielle avec un ABC de 38 et le sildénafil (30 mg/kg) avec un ABC de 229. Après un gavage oral de la combinaison (composé de formule (I) en 0.3 mg/kg et le sildénafil en 30 mg/kg), ABC est 317, confirmant l'effet synergique.

30

35

Revendications

1. Un produit renfermant le composé de formule (I) ci-dessous



(I)

- ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, combiné à au moins un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, utilisé à des fins thérapeutiques, simultanément, séparément ou pendant un certain temps, pour traiter une maladie où intervient la vasoconstriction.
2. Un produit conformément à la revendication 1, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est sélectionné parmi le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil et l'udénafil.
3. Un produit conformément à la revendication 2, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est le tadalafil.
4. Un produit conformément à la revendication 2, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est le sildénafil.
5. Un produit conformément à la revendication 1, où la maladie où intervient la vasoconstriction est sélectionnée parmi l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire, l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement érectile et l'angine de poitrine.
6. Une composition pharmaceutique renfermant, à titre de principes actifs, le composé de formule (I) comme décrit dans la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule (I), combiné à au moins un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'au moins un excipient.
7. Une composition pharmaceutique conformément à la revendication 6, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est sélectionné parmi le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil et l'udénafil.
8. Une composition pharmaceutique conformément à la revendication 7, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est le tadalafil.
9. Une composition pharmaceutique conformément à la revendication 7, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est le sildénafil.

10. L'utilisation du composé de formule (I) comme décrit dans la revendication 1, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé de formule (I), combiné à au moins un composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter une maladie où intervient la vasoconstriction.

11. L'utilisation conformément à la revendication 10, où le composé ayant des propriétés d'inhibition de PDE5 est sélectionné parmi le sildénafil, le vardénafil, le tadalafil et l'udénafil.

12. L'utilisation conformément à la revendication 10, où la maladie à traiter est sélectionnée parmi l'hypertension artérielle et l'hypertension pulmonaire.

15

20

25

30

35