

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 30850 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/454; A61K 31/498; A61P 13/08**
(43) Date de publication : **02.11.2009**

(21) N° Dépôt : **31455**

(22) Date de Dépôt : **05.12.2008**

(30) Données de Priorité : **07.06.2006 FR 0605074**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2007/000913 01.06.2007**

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

(72) Inventeur(s) : **CROCI, Tiziano ; GUAGNINI, Fabio ; AVALLONE, Roberta**

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

(54) Titre : **UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS CB1 AUX CANNABINOÏDES POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE**

(57) Abrégé : **LA PRÉSENTE INVENTION A POUR OBJET L'UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS CB1 AUX CANNABINOÏDES POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE.**

Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

02 NOV 2009

3 0 8 5 0

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS CB1 AUX CANNABINOÏDES POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE.

5

La présente invention a pour objet l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

10 Plus particulièrement, la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 aux cannabinoïdes dérivés du pyrazole.

Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs CB1 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 dénomination commune internationale est rimonabant, décrit
15 dans le brevet européen EP 656 354 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 EP 1 150 961.

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est une affection qui se définit anatomiquement par une augmentation de la taille de la prostate non due à un cancer et histologiquement par une hyperplasie fibromusculaire et glandulaire.
20

L'HBP est une affection assez fréquente et peut intervenir chez les hommes à partir de 40 ans. L'augmentation de la taille de la prostate peut induire une obstruction partielle ou totale de l'urètre, ce qui se traduit par une diminution de l'écoulement du liquide séminal et de l'urine.

25 L'utilisation possible de modulateurs de récepteurs aux cannabinoïdes pour traiter les cancers de la prostate est décrite dans de nombreuses demandes de brevet (par exemple : WO 2001/087 297, WO 2003/086 288, WO 2005/067 917). De plus des résultats de la littérature (S. Sarfaraz et al. Cancer Res. 2005, 65(5), 1635-1641) montrent les effets du WIN-55,212-2, un agoniste mixte CB₁/CB₂, sur la prolifération
30 et l'apoptose de cellules prostatiques cancéreuses.

On a maintenant trouvé que des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ sont actifs pour diminuer la taille d'une prostate hypertrophiée non cancéreuse et partant, pour prévenir ou traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate.

35 Ainsi, selon la présente invention, un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, notamment un antagoniste de 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 utilisé pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir et traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate.

5 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention contiennent une dose efficace d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, notamment un composé antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le surinabant, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 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.

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
15 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.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les
20 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,
25 pommades ou lotions.

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

30 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 5,10 et 20 mg.

De plus, pour l'utilisation selon la présente invention, un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le surinabant, peut être associé à un autre principe actif utile dans le traitement de l'HBP par exemple un alpha bloquant tel que alfuzosine, tamsulosine, tétrazosine,
35 doxazosine, prazosine ou indoramine ou bien un inhibiteur de la 5 alpha réductase tel que finastéride ou dutastéride.

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 l'alfuzosine, utile pour la prévention et le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

5 L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition contenant en association le surinabant et l'alfuzosine, utile pour la prévention et le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

10 Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, choisi parmi le rimonabant et le surinabant, 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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).

EXEMPLE 1 : Traitement de l'HBP induite par la testostérone chez les rats.

35 Des rats males sont implantés par des cathéters et reçoivent 18,75 mg sous cutanée par rat de testostérone à J-4.

Du jour J0 au jour J21, ils reçoivent quotidiennement du rimonabant à la dose soit de 10 mg / kg *per os*, soit de 30 mg / kg *per os*.

Au jour J22, les animaux sont sacrifiés et leur prostate est analysée.

Le prétraitement par la testostérone a augmenté le poids et le volume de la prostate totale et de la prostate ventrale des rats d'environ 35%.

Chez les rats recevant le traitement chronique par le rimonabant on observe une diminution significative du poids et du volume de la prostate.

Parallèlement, on observe la diminution du poids et du volume de la prostate ventrale pour les animaux traités par le rimonabant :

	Rimonabant	
	10mg/kg/j	30 mg /kg/j
Diminution du poids de la prostate totale	54%	73%
Diminution du volume de la prostate totale	64%	87%
Diminution du poids de la prostate ventrale	87%	95%
Diminution du volume de la prostate ventrale	88%	100%

Cette diminution est évaluée en % de l'augmentation préalablement induite par la testostérone.

EXEMPLE 2 : Traitement de l'HBP chez les rats spontanément hypertendus.

On utilise le modèle des rats spontanément hypertendus (SHR) tel que décrits par Golomb et al., J. Androl. (2000), 21(1), 58-64 and Matituahou et al., J. Androl. (2003) 24(2), 263-9.

On effectue une étude histologique qualitative des lobes de la prostate sur des rats SHR non traités et sur des rats traités pendant 28 jours par 10 mg/kg ou 30 mg / kg de rimonabant. Chez les rats non traités, les lobes de la prostate ventrale présentent des couches épithéliales multiples et un stroma hypertrophique ; tandis que chez les rats traités, dès 10 mg/kg, les tissus sont normaux et non hypertrophiés.

30

35

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement et la prévention de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
2. Utilisation selon la revendication 1 d'un composé antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole.
3. Utilisation selon la revendication 1 d'un antagoniste des récepteurs CB₁, dérivé du pyrazole choisi parmi le rimonabant et le surinabant.
4. Utilisation selon la revendication 1 du rimonabant.
5. Utilisation selon la revendication 1 du surinabant.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, dérivé du pyrazole, est associé à un autre principe actif utile dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
7. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que le rimonabant est associé à l'alfuzosine.
8. Utilisation selon la revendication 6 caractérisée en ce que le surinabant est associé à l'alfuzosine.

20

25

30

35