



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 31369 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/444; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **03.05.2010**

(21) N° Dépôt : **32335**

(22) Date de Dépôt : **10.11.2009**

(30) Données de Priorité : **19.04.2007 FR 0702851**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2008/00533 16.04.2008**

(71) Demandeur(s) : **SANOFI-AVENTIS, 174, AV DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**

(72) Inventeur(s) : **DELAY-GOYET, Philippe ; FERZAZ, Badia ; LOLIVIER, Jocelyne**

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

(54) Titre : **UTILISATION DU 4-CYCLOPROPYLMÉTHOXY-N-(3,5-DICHLORO-1 -OXYDO-PYRIDIN-4-YL)-5-(MÉTHOXY)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE POUR LE TRAITEMENT DES TRAUMATISMES DE LA MOELLE EPINIÈRE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION DU 4-CYCLOPROPYLMÉTHOXY-N- (3, 5-DICHLORO-LOXYDO-PYRIDIN-4-YL) -5- (MÉTHOXY) PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT DESTINÉ AU TRAITEMENT DES TRAUMATISMES DE LA MOELLE ÉPINIÈRE.

RESUME

L'invention concerne l'utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-N- (3, 5-dichloro-oxido-pyridin-4-yl) -5- (méthoxy) pyridine-2- carboxamide pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des traumatismes de la moelle épinière.

UTILISATION DU 4-CYCLOPROPYLMETHOXY-*N*-(3,5-DICHLORO-1-OXYDO-PYRIDIN-4-YL)-5-(METHOXY)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE POUR LE TRAITEMENT DES TRAUMATISMES DE LA MOELLE EPINIÈRE.

La présente invention a pour objet l'utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide sous forme d'hydrate, de solvate, de base ou de sel d'addition à un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des traumatismes de la moelle épinière.

Le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide ou encore appelé *N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-4-pyridinio)-4-cyclopropylméthoxy-5-méthoxypyridine-2-carboxamide, est connu pour entrer dans la composition de médicaments destinés au traitement de différentes pathologies dont notamment les inflammations articulaires, l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde. Ce composé, sous forme hémihydrate, est décrit par exemple dans le document WO95/04045 (composé référencé FR).

Il existe un besoin de trouver des médicaments permettant de traiter les patients souffrant de traumatismes de la moelle épinière. Des études chez l'animal ont montré qu'une voie possible est l'administration de composés inhibant les phosphodiesterases 4 (PDE 4), tels que par exemple le rolipram. Toutefois, des études cliniques ont montré que ce composé, ainsi que d'autres inhibiteurs de PDE 4, induit des effets émétisants qui ne permettent pas son utilisation en thérapie.

On a trouvé maintenant que le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide peut être utilisé dans le traitement des traumatismes de la moelle épinière, tout en évitant les effets émétisants à des doses thérapeutiques acceptables.

Un premier objet de l'invention concerne donc l'utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des traumatismes de la moelle épinière.

Selon un mode d'exécution de l'invention, l'utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide peut se faire sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Les sels utilisables dans le cadre de l'invention peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide, font également partie de l'invention.

L'utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide selon l'invention peut se faire également sous forme d'hydrate ou de solvate. Par hydrate ou solvate, on entend l'association ou la combinaison de une ou plusieurs molécules de 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide avec une ou plusieurs molécules d'eau ou de solvant.

Au sens de la présente invention, on entend par traumatisme de la moelle épinière les pathologies aiguës ou chroniques qui ont une origine externe et qui détruisent les tractus et/ou les neurones spinaux, et qui surviennent par exemple lors d'une chute, un choc, d'un écrasement ou d'un accident de la circulation.

Un second objet de l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La composition utilisée selon l'invention comprend une dose efficace du principe actif.

Par exemple, les doses journalières de principe actif utilisable selon l'invention sont de 0,001 à 10 mg/jour.

Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés. De tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention.

Les 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.

La composition peut être administrée par voie orale, parentérale (y compris intrathécale), ou rectale.

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, intra musculaire, intraveineuse ou intrathécale, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les principes actifs selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Lorsqu'on prépare une composition sous forme de comprimé, on mélange le principe actif avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques, tels que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la silice, la gomme arabique, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'hypromellose ou analogues.

On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique ou d'autres matières adaptées à l'enrobage. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, telles que la compression directe, la granulation sèche ou humide ou la fusion à chaud.

On peut également obtenir une composition pharmaceutique sous forme de gélule en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration de 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide sous forme de comprimé comprend les ingrédients suivants :

4-cyclopropylméthoxy- <i>N</i> - (3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)- 5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide	1 mg
Mannitol	224 mg
Croscarmellose sodique	5 mg
Amidon de maïs	15 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2 mg
Stéarate de magnésium	3 mg

Les effets du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide utilisé selon l'invention ont été évalués dans un modèle de traumatisme spinal chez la souris en utilisant le test de la barre (P. Barnéoud, NeuroReport 1997, 8, 2861-2865).

EXEMPLE 1: Evaluation de l'efficacité du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide dans le traitement des traumatismes de la moelle épinière :

Le test de Beam Balance consiste à placer la souris à l'extrémité d'une barre horizontale de 30 cm de longueur et 1,5 cm de largeur, surélevée de 20 cm par rapport au sol. On mesure le temps nécessaire pour que la souris rejoigne l'extrémité opposée de la poutre. Le test est arrêté au bout de 12 secondes. Si l'animal chute ou n'accomplit pas l'épreuve, on note le temps maximum.

Des souris femelles OF1 (Iffa Credo Lyon, France) de 12 à 14 g et âgées de 34 semaines sont placées dans des cages d'expérimentation (32 X 21 X 14 cm) pourvues en nourriture et en eau à volonté, à la température contrôlée de 22±1°C.

Une expérience mettant en œuvre le test de Beam Balance est menée pour évaluer l'efficacité du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide, dans le traitement du traumatisme de la moelle épinière.

Les souris sont soumises à un préapprentissage qui leur permet de se familiariser avec le test d'évaluation et leur permet d'atteindre un niveau de performance optimale et identique.

Les animaux sont ensuite partagés en trois groupes, puis un traumatisme est induit de manière contrôlée chez deux des trois groupes de souris avant le début de la phase de test.

Ce traumatisme consiste en une lésion de la moelle épinière localisée au niveau de la vertèbre thoracique Th8. La lésion est générée par 3 cycles de congélation-décongélation successifs en appliquant de l'azote liquide.

Les conséquences fonctionnelles du traumatisme sont alors mesurées aux jours 2, 7, 14 et 21 ainsi qu'au jour 28.

Les groupes suivants ont été constitués :

- Le groupe 1 (sans traumatisme) est constitué d'animaux contrôles qui ne sont soumis à aucun traumatisme.
- Le groupe 2 (traumatisme seul) est constitué d'animaux traumatisés auxquels on administre une dose par jour de véhicule (méthylcellulose (MC) (0,6 %) + tween-80 (0,5%) dans l'eau).
- Le groupe 3 (traumatisme + p.a. 0,01 mg/kg à +4 heures) reçoit une solution contenant du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide (0,01 mg/kg) dans le véhicule (MC (0,6 %) + tween-80 (0,5 %) dans l'eau) par voie orale 4 heures après la lésion, puis journalièrement par voie orale pendant 4 semaines après le traumatisme.

Les résultats obtenus pour chaque groupe de souris sont rapportés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Résultats au test de la barre des groupes 1 à 3.

Groupes	Résultats (secondes)						
	J-4	J=0 Traumatisme	J+2	J+7	J+14	J+21	J+28
1 (sans traumatisme)	3,95	Non	3,52	3,77	3,25	2,99	2,92
2 (traumatisme seul)	3,67	Oui	12,11	10,60	9,58	8,33	8,11
3 (traumatisme + p.a. à +4h).	3,93	Oui	10,71	8,67	6,35	6,17	5,18

Le tableau 1 montre que les animaux traumatisés auxquels on a administré de façon curative le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-

(méthoxy)pyridine-2-carboxamide (groupe 3) rejoignent plus rapidement l'extrémité de la barre que les animaux traumatisés auxquels ce composé n'a pas été administré (groupe 2).

Dans l'ensemble, ces expériences montrent que les animaux traumatisés auxquels on a administré le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide présentent un meilleur rétablissement dans les fonctions motrices, que les animaux traumatisés non traités. Les résultats sont similaires lorsque l'invention est administrée en traitement préventif, c'est-à-dire préalablement au traumatisme.

EXEMPLE 2: Evaluation de l'efficacité du ((4R)-4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-méthoxyphényl]pyrrolidine-2-one) dans le traitement des traumatismes de la moelle épinière :

Une expérience similaire à celle de l'exemple 1 a été menée en administrant à des souris OF1 (Charles River, France) de 12 à 14 g et âgées de 34 semaines du ((4R)-4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-méthoxyphényl]pyrrolidine-2-one), dans le traitement des traumatismes de la moelle épinière.

Le ((4R)-4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-méthoxyphényl]pyrrolidine-2-one), appelé également (*R*)-(-)-Rolipram, est notamment décrit dans le document US 4,193,926.

Les souris ont été testées dans le test de Beam Balance, selon des conditions opératoires identiques à celles décrites précédemment.

Les groupes suivants ont été constitués :

- Le groupe A (sans traumatisme) est constitué d'animaux contrôles qui ne sont soumis à aucun traumatisme.
- Le groupe B (traumatisme seul) est constitué d'animaux traumatisés auxquels on administre une dose par jour de véhicule (PEG200 2%).
- Le groupe C (traumatisme + p.a. 0,03 mg/kg à + 4 heures) reçoit une solution contenant du (*R*)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg) dans le véhicule (PEG200 2%) par voie orale 4 heures et 6 heures après la lésion, puis journallement par voie orale pendant 4 semaines après le traumatisme.

Les résultats obtenus pour chaque groupe de souris sont exprimés en pourcentage (%) de déficit des fonctions motrices chez les souris traumatisées par rapport aux souris non traumatisées :

Pour ce faire, on mesure la différence de temps réalisé entre le groupe de souris testées auxquelles on a administré le (R)-(-)-Rolipram (groupes C) et le groupe de souris non traumatisées (groupe A), que l'on exprime en pourcentage par rapport à la différence de temps réalisé entre les souris traumatisées auxquelles on a administré une dose par jour de véhicule (groupe B) et le temps réalisé par les souris non traumatisées (groupe A). Ce rapport donne donc le pourcentage de déficit des fonctions motrices des souris traumatisées par rapport aux souris non traumatisées.

Ce calcul du pourcentage de déficit des souris testées est réalisé selon la formule suivante :

$$\% \text{ de déficit du groupe (C)} = \frac{[(\text{moyenne du temps de parcours du groupe C}) - (\text{moyenne du temps de parcours du groupe A})]}{[(\text{moyenne du temps de parcours du groupe B}) - (\text{moyenne du temps de parcours du groupe A})]}$$

avec :

Groupe A : animaux non traumatisés

Groupe B : animaux traumatisés traités au véhicule

Groupe C : animaux traumatisés traités au (R)-(-)-Rolipram

Plus le pourcentage exprimé est élevé, plus le déficit des fonctions motrices constaté est important. Ainsi, un résultat de 100% (cent pourcent) correspond à un groupe de souris traumatisées sur lesquelles on ne constate aucun effet thérapeutique.

Une valeur supérieure à 100% indique que le groupe de souris évaluées a réalisé, en moyenne, le parcours dans un temps supérieur à celui réalisé, en moyenne, par le groupe de souris traumatisées traitées au véhicule.

Les résultats obtenus pour chaque groupe de souris sont rapportés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Résultats au test de la barre des groupes A à C :

Groupes	Temps de parcours (% de déficit des fonctions motrices)						Moyenne
	J=0 Traumatisme	J+2	J+7	J+14	J+21	J+28	
A : (sans traumatisme)	Non	0	0	0	0	0	0
B : (traumatisme seul)	Oui	100	100	100	100	100	100
C : (traumatisme + (R)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg po à +4h))	Oui	110	67	48	122	108	91

Ces expériences montrent que les animaux traumatisés traités au (R)-(-)-Rolipram, même à des doses administrées 3 fois plus importantes que les doses administrées de 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide, présentent un déficit des fonctions motrices qui est supérieur à celui des animaux traités au 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide.

A titre de comparaison, les valeurs obtenues pour les souris traumatisées auxquelles on a administré le 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide (groupe 3 du tableau 1) sont rapportées dans le tableau 3 sous forme de pourcentage de déficit des fonctions motrices :

Tableau 3 : Comparaison des résultats obtenus pour les groupes de souris 3 et C.

Groupes	Temps de parcours (% de déficit)						
	J=0 Traumatisme	J+2	J+7	J+14	J+21	J+28	Moyenne
C : (traumatisme + (R)-(-)-rolipram (0,03 mg/kg po à +4h))	Oui	110	67	48	122	108	91
3 : (traumatisme + composé de l'invention (0,01 mg/kg po à +4h))	Oui	84	72	49	60	44	62

Groupe C : animaux traumatisés traités au (R)-(-)-Rolipram.

Groupe 3 : animaux traumatisés traités au 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide.

Les animaux traités au 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide présentent un taux de déficit des fonctions motrices qui est inférieur à celui des animaux traités au (R)-(-)-Rolipram.

EXEMPLE 3 : Evaluation des effets émétisants du 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide.

Le pouvoir émétique du 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide a été évalué chez le furet. Deux groupes de furets ont été utilisés, le premier recevant le véhicule (PEG200) et le second le 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide en solution dans le véhicule (PEG 200), par gavage oral, aux doses de 0,05 mg/kg et de 0,1 mg/kg. Les animaux ont été observés continuellement pendant les 2 heures suivant l'administration puis une fois par heure jusqu'à 6 heures après l'administration. Les signes cliniques (en particulier hauts-le-cœur et vomissements) ont été notés.

Administré à 0,1 mg/kg, le 4-cyclopropylméthoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide n'induit aucun haut-le-cœur ni vomissement chez les 5 furets traités.

Ces résultats montrent que l'administration d'une dose thérapeutique de 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide pour traiter des traumatismes de la moëlle épinière, n'entraîne pas d'effet émétique.

EXEMPLE 4 : Evaluation des effets émétisants du (*R*)-(-)-rolipram (((4*R*)-4-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]pyrrolidine-2-one)).

Le pouvoir émétique du (*R*)-(-)-rolipram a été évalué chez le furet. Deux groupes de furets ont été utilisés, le premier recevant le véhicule (PEG200) et le second le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide en solution dans le véhicule (PEG 200), par gavage oral, aux doses de 0,05 mg/kg et de 0,1 mg/kg. Les animaux ont été observés continuellement pendant les 2 heures suivant l'administration puis une fois par heure jusqu'à 6 heures après l'administration. Les signes cliniques ont été notés.

Administré à 0,05 mg/kg et 0,1 mg/kg, le (*R*)-(-)-rolipram induit des vomissements chez les furets traités.

Les résultats des exemples 3 et 4 montrent que l'administration d'une dose thérapeutique de (*R*)-(-)-Rolipram entraîne des effets émétiques.

Ainsi, le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide est utile dans la préparation d'un médicament pour le traitement des traumatismes du système nerveux, notamment les traumatismes de la moëlle, comme par exemple les traumatismes survenant lors d'une chute, un choc ou un accident automobile ou les traumatismes cérébraux, tout en évitant d'éventuels effets émétisants.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide sous forme d'hydrate, de solvate, de base ou de sel d'addition à un acide, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des traumatismes de la moelle épinière.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxido-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide est sous forme de base.