



(12) FASCICULE DE BREVET

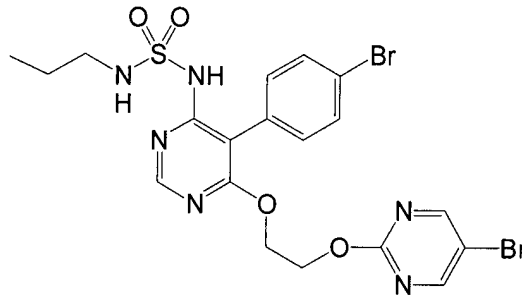
- (11) N° de publication : **MA 32614 B1**
- (43) Date de publication : **01.09.2011**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/343; A61K 31/4965;
A61K 31/506; A61K 31/5575;
A61K 31/5578; A61K 45/06;
A61P 9/00**

-
- (21) N° Dépôt :
33675
- (22) Date de Dépôt :
07.03.2011
- (30) Données de Priorité :
13.08.2008 IB PCT/IB2008/053252
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IB2009/053553 12.08.2009
- (71) Demandeur(s) :
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD, Gewerbstrasse 16 CH-4123 Allschwil (CH)
- (72) Inventeur(s) :
CLOZEL, Martine
- (74) Mandataire :
SABA & CO

-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES CONTENANT DU MACITENTAN**
- (57) Abrégé : L'invention porte sur un produit contenant le composé de formule (I) ci-après ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en combinaison avec au moins un composé présentant des propriétés agonistes du récepteur de la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

RÉSUMÉ

L'invention se rapporte à un produit contenant le composé de formule (I) ci-dessous :



(I)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en combinaison à au moins un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés.

(QUATORZE PAGES)

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD .
P. P. SABA & CO., Casablanca

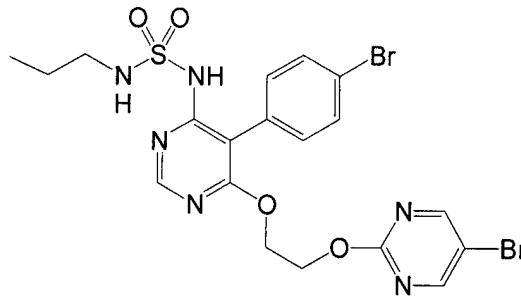
/

05 SEPT 2011

- 1 -

COMPOSITIONS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT LE MACITENTAN

La présente invention se rapporte à un produit contenant le macitentan, c.-à-d. le composé de formule (I) ci-dessous :



(I)

- ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en combinaison à au moins un
- 5 autre composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés. L'invention concerne également l'utilisation à des fins thérapeutiques de ce produit en administrations simultanées, séparées ou sur une période de temps, dans le traitement d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient.
- 10 La demande PCT WO 02/053557 décrit des antagonistes du récepteur à l'endothéline, dont le composé de formule (I), et l'utilisation desdits antagonistes du récepteur à l'endothéline dans le traitement de diverses maladies dans lesquelles l'endothéline intervient (c.-à-d. insuffisance cardiaque, angor, hypertension artérielle pulmonaire et systémique et dysfonction érectile).
- 15 Des composés ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ont été décrits, notamment dans les documents suivants :
- ❖ Le brevet US 4683330 décrit le composé qu'est le tréprostinil et des sels et analogues de celui-ci ;
 - ❖ Le brevet US 4539333 décrit l'époprosténol sodique ;
 - 20 ❖ Le brevet US 4692464 décrit le composé qu'est l'iloprost et des sels et analogues de celui-ci ;

/

- ❖ Le brevet US 4474802 décrit le composé qu'est le béraprost et des sels et analogues de celui-ci ;
- ❖ Le brevet US 7205302 décrit, entre autres, des dérivés de la 5,6-diphénylpyrazine ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) et des sels et analogues de ceux-ci, et en particulier les composés désignés sous les noms de code de MRE-269 et de NS-304 [K. Kuwano *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007), **322**(3), 1181-1188].

Par ailleurs, le brevet WO 2004/017993 décrit l'utilisation de l'antagoniste du récepteur à l'endothéline qu'est le bosentan et l'agoniste du récepteur à la prostacycline qu'est l'époprosténol sodique pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

- 10 Le demandeur a maintenant établi que la combinaison de macitentan et d'un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) résulte en un effet synergique marqué dans le traitement d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient. Une diminution des effets secondaires possibles des composés ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) (par ex. bouffées vasomotrices ou
- 15 hypotension systémique) est en outre anticipée.

Un premier objet de cette invention se rapporte donc à un produit contenant le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et au moins un (et préférablement un) composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés.

- 20 Un autre objet de cette invention se rapporte à l'utilisation à des fins thérapeutiques d'un produit contenant le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et au moins un (et préférablement un) composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés en administrations simultanées, séparées ou sur une période de temps, dans le traitement
- 25 d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient.

Les paragraphes qui suivent fournissent les définitions des divers termes utilisés dans la présente demande de brevet, qui sont conçues pour être uniformément applicables dans l'ensemble de la spécification et des revendications, à moins qu'une définition autrement exposée de façon explicite n'élargisse ou ne resserre leur signification.

« Macitentan » est la DCI recommandée pour le composé de formule (I), et ce nom sera donc utilisé pour désigner le composé de formule (I) dans la présente demande de brevet.

Dans le présente demande de brevet, les termes « simultanément » ou « simultané » utilisés en référence à une utilisation à des fins thérapeutiques signifient que l'usage thérapeutique
5 concerné consiste à administrer au moins deux principes actifs par la même voie et en même temps.

Dans le présente demande de brevet, les termes « séparément » ou « séparé » utilisés en référence à une utilisation à des fins thérapeutiques signifient que l'usage thérapeutique concerné consiste à administrer au moins deux principes actifs au même moment environ
10 et par au moins deux différentes voies.

Dans la présente demande de brevet, une administration thérapeutique « sur une période de temps » fait référence à l'administration d'au moins deux principes actifs à des moments différents, et en particulier à une méthode d'administration selon laquelle l'administration d'un des principes actifs est entièrement terminée avant que l'administration de l'autre ou
15 des autres ne débute. Il est ainsi possible d'administrer l'un des principes actifs pendant plusieurs mois avant d'effectuer l'administration de l'autre ou des autres principes actifs. Dans ce cas, aucune administration simultanée n'a lieu. Une autre forme d'administration thérapeutique sur une période de temps correspond à l'administration dans le temps des au moins deux principes actifs de la combinaison en utilisant des fréquences d'administration
20 différentes pour chacun, si bien que des administrations simultanées de tous les principes actifs de la combinaison ont lieu à certains moments dans le temps tandis que certains seulement des principes actifs de la combinaison peuvent être administrés à d'autres moments (par exemple, dans le cas d'une combinaison de macitentan et de NS-304, l'administration thérapeutique sur une période de temps pourrait être telle que le
25 macitentan serait administré une fois par jour tandis que le NS-304 serait administré deux fois par jour).

« Maladie dans laquelle l'endothéline intervient » fait en particulier référence à l'hypertension artérielle, l'hypertension pulmonaire (y compris l'hypertension artérielle pulmonaire), l'artériopathie diabétique, l'insuffisance cardiaque, la dysfonction érectile,
30 l'angor ou la fibrose pulmonaire.

« Composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) » fait référence à un composé qui, quand soumis au « Test de détermination de la CE₅₀ d'un agoniste du récepteur à la prostacycline (IP) » décrit dans la présente demande de brevet, présente une CE₅₀ inférieure ou égale à 500 nM.

- 5 Les exemples spécifiques de composés ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) comprennent les suivants : tréprostinil et ses sels pharmaceutiquement acceptables, époprosténol et ses sels pharmaceutiquement acceptables, iloprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, béraprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, 2-
10 {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(méthylsulfonyl)acétamide (NS-304) et ses sels pharmaceutiquement acceptables et acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique (MRE-269) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

« Sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence à des sels d'addition d'acides et/ou de bases inorganiques ou organiques non toxiques. Un renvoi est fait à « *Salt Selection for*
15 *Basic Drugs* », *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Par ailleurs, il est sous-entendu que toute référence au macitentan ou à un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) englobe également les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, comme approprié et indiqué.

Le produit selon cette invention sera préférablement tel que le macitentan et le composé
20 ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sont conçus pour être utilisés à des fins thérapeutiques en administrations simultanées ou sur une période de temps.

Conformément à une variante préférée de cette invention, le macitentan et le composé
25 ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sont conçus pour être administrés simultanément.

Conformément à une autre variante préférée de cette invention, le macitentan et le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sont conçus pour être administrés sur une période de temps.

La période de temps envisagée pour l'usage thérapeutique d'un produit selon cette invention sera d'au moins une semaine et préférablement d'au moins un ou plusieurs mois (par exemple six mois). Cette période de temps peut également correspondre à l'ensemble de la durée de vie du patient qui reçoit le produit. Conformément à un mode
5 d'administration particulier selon cette invention, l'administration de macitentan peut être effectuée en alternance avec l'administration d'un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP), l'intervalle entre ces administrations ne dépassant pas deux ou trois jours (et plus préférablement ne dépassant pas un jour). Conformément à un
10 autre mode d'administration particulier selon cette invention, dans le cas d'une combinaison de macitentan et de NS-304, l'administration thérapeutique sur une période de temps pourrait être telle que le macitentan serait administré une fois par jour tandis que le NS-304 serait administré deux fois par jour.

Le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sera préférablement sélectionné parmi les suivants : 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-
15 2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide (NS-304) et ses sels pharmaceutiquement acceptables et acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique (MRE-269) et ses sels pharmaceutiquement acceptables. Conformément à une variante particulièrement préférée de l'invention, le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sera le 2-{4-
20 [(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide (NS-304) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Le macitentan et le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) seront préférablement administrés par la même voie. En particulier, le mode d'administration commun au macitentan et au composé ayant des propriétés agonistes du
25 récepteur à la prostacycline (IP) sera la voie orale.

Bien que les doses exactement administrées d'un produit selon cette invention devront être déterminées par le médecin traitant, il est anticipé qu'une posologie utilisant le macitentan à une dose comprise entre 0,05 et 2 mg (et préférablement entre 0,1 et 1 mg) par kg de poids corporel et par jour sera appropriée. De même, il est anticipé qu'une posologie
30 utilisant le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) à

une dose comprise entre 0,5 et 30 µg (et préférablement entre 1,5 et 15 µg) par kg de poids corporel deux fois par jour sera appropriée.

La maladie contre laquelle un traitement par un produit selon cette invention est envisagé sera préférablement sélectionnée parmi les suivantes : hypertension artérielle, hypertension
5 pulmonaire, artériopathie diabétique, insuffisance cardiaque, dysfonction érectile, angor et fibrose pulmonaire. La maladie contre laquelle un traitement par un produit selon cette invention est envisagé sera plus préférablement sélectionnée entre l'hypertension artérielle et l'hypertension pulmonaire. La maladie contre laquelle un traitement par un produit selon
10 cette invention est envisagé sera en particulier l'hypertension pulmonaire (et notamment hypertension artérielle pulmonaire).

L'invention se rapporte aussi à une composition pharmaceutique contenant, comme principes actifs, le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison à au moins un (et préférablement un) composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels
15 composés, ainsi qu'au moins un excipient.

L'invention se rapporte en outre à l'utilisation du macitentan ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé en combinaison à au moins un (et préférablement un) composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés dans la fabrication d'un
20 médicament indiqué dans le traitement d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient.

Par ailleurs, les préférences spécifiées pour le produit selon cette invention s'appliquent bien sûr *mutatis mutandis* aux compositions pharmaceutiques et utilisations de cette invention.

25 Les modes de réalisation particuliers de l'invention décrits aux exemples suivants sont présentés dans le but d'illustrer l'invention d'une manière plus détaillée, mais ils ne sont aucunement limitatifs de la portée de l'invention.

/

EXEMPLES

Pour illustrer l'utilité de cette invention, l'association de macitentan, administré par voie orale à une dose de 10 mg/kg par jour, et de NS-304, administré par voie orale à une dose de 1 mg/kg deux fois par jour, peut être étudiée dans deux différents modèles d'hypertension, à savoir le modèle de l'hypertension pulmonaire sur monocrotaline chez le rat et le modèle du rat spontanément hypertendu. D'autres associations seront bien sûr éventuellement testées d'une manière similaire. Les protocoles qui peuvent être utilisés sont décrits en détails ci-dessous à la section « Propriétés pharmacologiques des composés de l'invention ».

10 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSÉS DE L'INVENTION

Méthodes expérimentales :

Les méthodes expérimentales décrites ci-après peuvent être utilisées pour montrer les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Modèle de l'hypertension pulmonaire sur monocrotaline chez le rat

15 L'étude porte sur des rats mâles de souche Wistar obtenus auprès de Harlan (Pays-Bas) et élevés dans des conditions conformes aux directives locales (service vétérinaire du canton de Bâle-Landschaft). Tous les rats sont hébergés dans des conditions environnementales contrôlées où ils sont exposés à un cycle de 12 h de lumière/12 h d'obscurité et ont libre accès à des aliments pour rat standard et à de l'eau de boisson. Un système de télémétrie
20 est implanté après anesthésie par inhalation d'isoflurane à 2,5 % (dans 70 % d'O₂ + 30 % de N₂O). Un transmetteur de pression par radio-fréquence est implanté dans la cavité péritonéale et un cathéter sensible à la pression inséré dans l'artère pulmonaire dans des conditions aseptiques. Le transmetteur est suturé dans la musculature abdominale et l'incision cutanée est fermée. Une plateforme réceptrice transforme le signal radio en une
25 entrée numérique qui est envoyée à un ordinateur individuel réservé à cet usage (Compaq, Deskpro). Les mesures de la pression artérielle pulmonaire sont étalonnées en utilisant une

entrée obtenue d'une référence à pression ambiante. Les systèmes de télémétrie sont obtenus auprès de Data Sciences (St. Paul, MN, États-Unis). La monocrotaline (MCT ; Sigma Chemicals, St Louis, MO, États-Unis) est administrée en injection sous-cutanée (sc) unique (à 60 mg/kg) dans un volume de 3 ml/kg, des rats témoins appariés pour l'âge recevant un volume égal de solution salée.

Variante 1 : Évaluation de l'effet chronique :

Les animaux sont randomisés dans les groupes expérimentaux et un traitement de 4 semaines de durée est instauré dans les 24 h qui suivent l'injection de MCT. Le macitentan et le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) sont administrés par voie orale. Les effets sur la pression artérielle pulmonaire du macitentan, du composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) et de la combinaison des deux sont mesurés en recueillant les données à des intervalles de 5 minutes. Les moyennes horaires de la pression artérielle pulmonaire sont calculées pour chaque rat. À la fin des enregistrements, les rats sont sacrifiés. Le cœur est prélevé et pesé et le rapport entre le poids de l'organe et le poids corporel (PC) est calculé. Le ventricule droit (VD) et le ventricule gauche plus septum sont séparés et pesés ; le rapport VD/PC est utilisé comme index de l'hypertrophie ventriculaire droite. Plus le rapport VD/PC est bas, plus le ou les traitements entraîne(nt) une réduction marquée de l'hypertrophie ventriculaire droite.

Variante 2 : Évaluation de l'effet aigu :

Quatre semaines après l'injection de MCT, les rats présentent une hypertension pulmonaire et il est possible d'évaluer les effets respectifs d'une dose orale unique de macitentan, du composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) et de la combinaison des deux sur la pression artérielle pulmonaire moyenne.

Modèle du rat spontanément hypertendu

Le protocole utilisé est le même que celui décrit pour le modèle d'hypertension pulmonaire sur monocrotaline chez le rat, mais en utilisant des rats spontanément hypertendus (SHR) à la place des rats traités par la monocrotaline. Les rats SHR sont obtenus auprès de Harlan (Pays-Bas).

Test de détermination de la CE₅₀ d'un agoniste du récepteur à la prostacycline (IP) :

Des cellules CHO exprimant de manière stable le récepteur à l'IP humain sont cultivées sur un milieu de Ham F-12 contenant 10 % de sérum de veau fœtal dans une atmosphère humidifiée composée de 95 % d'air et de 5 % de CO₂ à 37 °C. Les cellules sont
5 ensemencées à raison de 1 x 10⁵ cellules/puits dans des plaques à 24 puits et cultivées pendant 48 h. Après un lavage et une incubation dans un tampon de dosage pendant 1 h à 37 °C, les cellules sont exposées au composé testé à diverses concentrations en la présence d'IBMX (500 µM). Après élimination du surnageant, la réaction est stoppée par addition
10 d'acide perchlorique 0,2 M. Les cellules adhérentes sont congelées pendant 2 h à -80 °C puis décongelées pour effectuer l'extraction de l'AMPc intracellulaire. Les surnageants sont recueillis dans des tubes, neutralisés avec une solution de KHCO₃ 2 M puis centrifugés à 14 000 g pendant 10 min à 4 °C pour obtenir les échantillons sur lesquels les
15 taux d'AMPc sont mesurés par immunodosage enzymatique. Le taux de protéines des débris cellulaires adhérent aux plaques de culture est mesuré après solubilisation dans une solution de NaOH 1 N. Les taux d'AMPc sont exprimés en picomoles/mg de protéines. La
valeur de CE₅₀ est déterminée par analyses de régression non linéaire des courbes concentration-réponse, et elle est définie comme le logarithme négatif de la concentration en composé testé qui produit une réponse correspondant à 50 % de l'effet maximal observé.

20 **Résultats expérimentaux :**

EXEMPLE 1 : Effet aigu du macitentan, du NS-304 et de la combinaison des deux sur la pression artérielle pulmonaire moyenne chez des rats traités par la monocrotaline :

Les expériences ont été effectuées chez des rats mâles de souche Wistar présentant une
25 hypertension pulmonaire sur monocrotaline conformément au modèle utilisant la monocrotaline décrit à la section « Modèle de l'hypertension pulmonaire sur monocrotaline chez le rat » des « Méthodes expérimentales ».

Les animaux ont été répartis en quatre groupes de 6 rats et étudiés 25 à 30 jours après avoir été traités par la monocrotaline :

- Les rats du premier groupe n'ont été traités ni par le macitentan, ni par le NS-304 (groupe témoin) ;
 - Les rats du deuxième groupe ont été traités par le macitentan seulement (10 mg/kg per os) ;
- 5
- Les rats du troisième groupe ont été traités par le NS-304 seulement (30 mg/kg per os) ;
 - Les rats du quatrième groupe ont été traités par une combinaison de macitentan (10 mg/kg per os) et de NS-304 (30 mg/kg per os).

10 On a mesuré la pression artérielle pulmonaire moyenne au fil du temps et tracé la courbe de la relation entre la pression artérielle pulmonaire moyenne et le temps. On a calculé l'aire sous la courbe (ASC) pour chaque groupe de rats après administration orale du ou des différent(s) traitement(s) (l'aire est positive si la pression artérielle pulmonaire moyenne augmente, et elle est négative si la pression artérielle pulmonaire moyenne diminue). Les résultats ainsi obtenus sont résumés au Tableau 1 ci-dessous.

Groupe de rats [traitement]	ASC
Groupe 1 [rats témoins : par de traitement]	106 ± 134
Groupe 2 [traitement par le macitentan (10 mg/kg per os)]	-381 ± 147
Groupe 3 [traitement par le NS-304 (30 mg/kg per os)]	-99 ± 128
Groupe 4 [traitement par le macitentan (10 mg/kg per os) et le NS-304 (30 mg/kg per os)]	-758 ± 164

Tableau 1

- 15 Les données obtenues avec le modèle d'hypertension artérielle pulmonaire sur monocrotaline confirment l'effet synergique d'une combinaison de macitentan et de NS-304 dans le traitement de rats au préalable soumis à une administration de monocrotaline.

Revendications

1. Produit contenant le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison à au moins un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés.
2. Produit selon la revendication 1, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est sélectionné parmi les suivants : tréprostinil et ses sels pharmaceutiquement acceptables, époprosténol et ses sels pharmaceutiquement acceptables, iloprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, béraprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables et acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Produit selon la revendication 2, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est sélectionné parmi le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables et l'acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Produit selon la revendication 3, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
5. Produit contenant le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison à au moins un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés pour une utilisation à des fins thérapeutiques dans le traitement d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient, en administrations simultanées, séparées ou sur une période de temps.

/

6. Produit selon la revendication 5, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est sélectionné parmi les suivants : tréprostinil et ses sels pharmaceutiquement acceptables, époprosténol et ses sels pharmaceutiquement acceptables, iloprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, béraprost et ses sels pharmaceutiquement acceptables, 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables et acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
7. Produit selon la revendication 6, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est sélectionné parmi le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide et ses sels pharmaceutiquement acceptables et l'acide {4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acétique et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
8. Produit selon la revendication 7, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) est le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-*N*-(méthylsulfonyl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
9. Produit selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, où la maladie dans laquelle l'endothéline intervient est sélectionnée parmi les suivantes : hypertension artérielle, hypertension pulmonaire, artériopathie diabétique, insuffisance cardiaque, dysfonction érectile, angor et fibrose pulmonaire.
10. Produit selon la revendication 9, où la maladie dans laquelle l'endothéline intervient est l'hypertension pulmonaire.
11. Composition pharmaceutique contenant, comme principes actifs, le macitentan ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison à au moins un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

/

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(méthylsulfonyl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 5 13. Utilisation du macitentan ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci en combinaison à au moins un composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de tels composés dans la fabrication d'un médicament indiqué dans le traitement d'une maladie dans laquelle l'endothéline intervient.
- 10 14. Utilisation selon la revendication 13, où le composé ayant des propriétés agonistes du récepteur à la prostacycline (IP) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est le 2-{4-[(5,6-diphénylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(méthylsulfonyl)acétamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 15 15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, où la maladie contre laquelle un traitement est envisagé est l'hypertension pulmonaire.

A