



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1004295A3

NUMERO DE DEPOT : 9000520

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 27 Octobre 1992

---

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 17 Mai 1990 à 11h35  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse 35, CH-4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)(s) par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Département des Brevets et Marques - CH 4002 Bale SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : UTILISATION DES ACTIVATEURS DES CANAUX POTASSIQUES POUR LA PROPHYLAXIE DE L' ASTHME.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 27 Octobre 1992  
PAR DELEGATION SPECIALE :

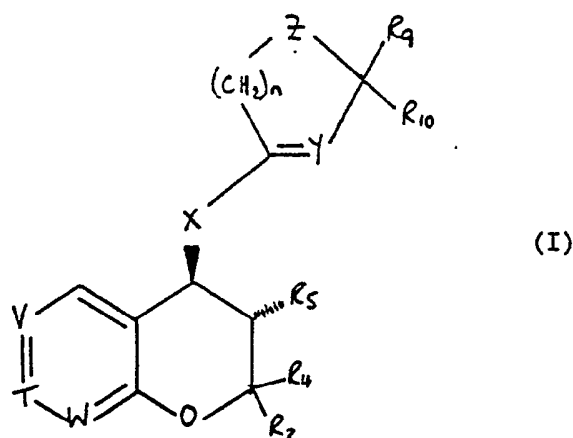
WUYTS L  
Directeur

# Utilisation des activateurs des canaux potassiques pour la prophylaxie de l'asthme

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique des activateurs des canaux potassiques.

L'invention concerne en particulier une nouvelle utilisation thérapeutique des composés choisis dans le groupe comprenant

I: les composés de formule I

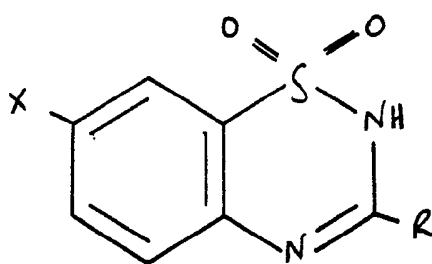


dans laquelle

- A) V signifie  $R_1-C$ , T signifie  $R_2-C$  et W signifie  $H-C$ , où  $R_1$  signifie l'hydrogène, un halogène, un groupe éthyne, hydroxy, cyano ou un groupe de formule  $-NR_6R_8$ ,  $-CO_2R_6$  ou  $-CONR_6R_7$  et  $R_2$  signifie l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ , hydroxy ou un groupe de formule  $-NR_6R_8$ ,  $R_6$  et  $R_7$  signifiant, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et  $R_8$  signifiant l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , formyle, acétyle ou trifluoroacétyle, ou bien l'un des symboles  $R_1$  et  $R_2$  signifie un groupe nitro et l'autre a la signification indiquée plus haut, ou bien
- B) V signifie N, T signifie  $R_2-C$  où  $R_2$  a la signification indiquée plus haut et W signifie  $HC$ ; ou bien
- C) V signifie  $R_1'-C$ , T signifie  $H-C$  et W signifie N où  $R_1'$  signifie l'hydrogène ou un groupe cyano ou

nitro, ou bien

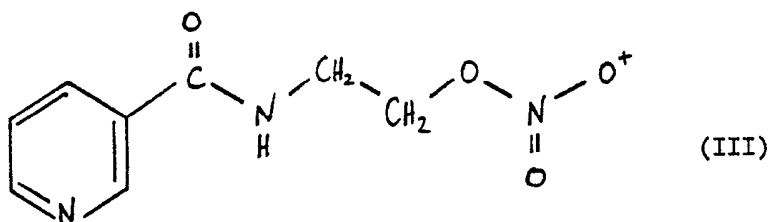
- D) V signifie N, T signifie H-C et W signifie N,  
 $R_3$  et  $R_4$  signifient, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un groupe  $-(CH_2)_n-$  dans lequel n signifie 2, 3, 4 ou 5,  
 $R_5$  signifie l'hydrogène ou un groupe  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  a la signification indiquée plus haut,  
 $R_9$  et  $R_{10}$  signifient respectivement l'hydrogène ou un groupe méthyle ou forment ensemble un groupe oxo- ou thioxo,  
m signifie 1, 2 ou 3,  
X signifie l'oxygène ou un groupe  $NR_{11}$  dans lequel  $R_{11}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , formyle, acétyle ou hydroxyméthyle,  
Y signifie CH, C-halogène, N, C-formyle ou C-hydroxyméthyle et  
Z signifie  $CH_2$ , O, S, CH-halogène ou  $NR_6$  où  $R_6$  a la signification indiquée plus haut,  
et leurs N-oxydes,  
ainsi que leurs sels d'additions d'acides et leurs sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables;  
II: les composés de formule II



(II)

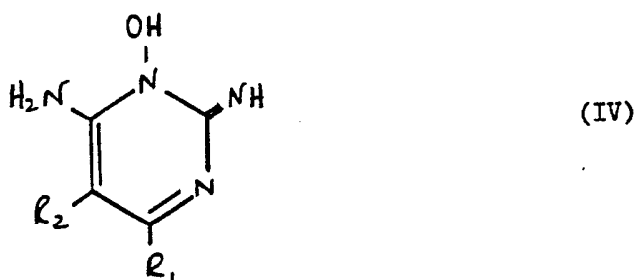
dans laquelle X signifie un halogène et R signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ;

III: le composé de formule III



et ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

IV: les composés de formule IV



dans laquelle  $R_1$  signifie un groupe de formule  $-NR_3R_4$  où  $R_3$  et  $R_4$  signifient l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_8$ , alcényle en  $C_2-C_8$ , aralkyle en  $C_7-C_{14}$ , cycloalkyle en  $C_3-C_{10}$  ou alkylcycloalkyle, les deux symboles  $R_3$  et  $R_4$  ne devant pas signifier tous les deux l'hydrogène, ou bien  $R_1$  signifie un groupe aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, hexahydroazépinyle, heptaméthylène-imino, octaméthylène-imino, morpholino ou 4-(alkyl inférieur)pipérazinyle, chacun desdits groupes hétérocycliques étant éventuellement substitué sur les atomes de carbone par 1, 2 ou 3 groupes alkyle en  $C_1-C_8$ , un atome d'azote de chacun desdits groupes hétérocycliques étant le point de fixation de  $R_1$  au cycle dans ladite formule, et  $R_2$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_8$ , alcényle en  $C_2-C_8$ , alcoxy-alkyle, cycloalkyle en  $C_3-C_{10}$  ou alkylcycloalkyle, un groupe phényle ou naphthyle, aralkyle en  $C_7-C_{14}$ , alkaryle en  $C_7-C_{14}$ , alkaralkyle en  $C_8-C_{15}$ , alcoxyaralkyle en  $C_8-C_{15}$  ou haloaralkyle en

C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>,

ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

V: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 du brevet britannique n° 1 489 979, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VI: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 314 466, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 273 262, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VIII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 298 452, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

IX: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 339 562, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

X: les composés tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 344 747, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

XI: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 296 975 ou de la demande de brevet européen n° 312 432, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

XII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 327 127, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

XIII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 277 612.

Les composés dudit groupe et leurs formes pharmaceutiquement acceptables, par exemple leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont désignés ci-après globalement les composés de l'invention.

Les composés de l'invention tels que définis sous I plus haut, sont connus et décrits par exemple dans la demande de brevet britannique n° 2 204 868 A. Les composés de l'invention tels que définis sous II sont connus et décrits par exemple dans le brevet américain n° 2 986 573. Les composés de l'invention tels que définis sous III sont connus et décrits par exemple dans le brevet américain n° 4 200 640. Les composés de l'invention tels que définis sous IV sont connus et décrits par exemple dans le brevet britannique n° 1 167 735.

Lorsque les brevets et demandes de brevet britanniques n° 2 204 868 A, 1 489 879 et 1 167 735 susmentionnés, les brevets américains n° 2 986 573 et 4 200 640, et les demandes de brevet européen n° 314 446, 273 262, 296 975, 312 432, 298 452, 339 562, 344 747, 327 127 et 277 612 (désignés globalement ci-après textes de base) mentionnent des sous-groupes préférés, des substituants préférés ou des formes isomères préférées pour les composés définis, de tels sous-groupes, substituants ou formes isomères sont également préférés en relation avec la présente invention. Le contenu de ces textes de base sont incorporés à la présente description à titre de référence.

La présente invention comprend également l'une quelconque des formes supplémentaires pharmaceutiquement acceptables des composés et les sels définis plus haut comme cela peut se présenter/ou être mentionné dans les textes de base, par exemple les

solvates, tels que mentionnés par exemple dans la demande de brevet européen n° 314 446, ou les formes tautomères, par exemple comme celles mentionnées dans le brevet britannique n° 1 489 879, de telles formes supplémentaires pharmaceutiquement acceptables étant également incluses dans l'expression les composés de l'invention.

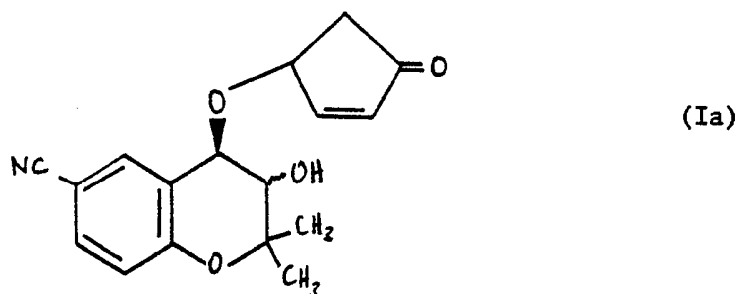
Les composés de l'invention peuvent être préparés selon des méthodes connues, par exemple comme décrit dans les textes de base.

Les composés de l'invention individuels, appropriés pour une utilisation selon la présente invention, comprennent l'un quelconque des composés cités spécifiquement ou donnés à titre d'exemple dans les textes de base, dont le contenu est incorporé à la présente description à titre de référence.

Un sous-groupe particulièrement intéressant des composés de l'invention pour l'utilisation selon la présente invention comprend ceux définis sous I plus haut.

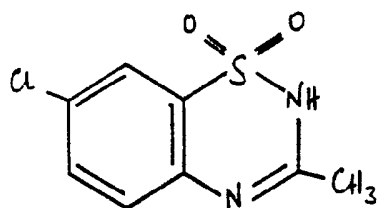
Pour l'utilisation selon l'invention, les composés de l'invention suivants sont préférés:

1. Le (-)-(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(2-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-benzopyranne-6-carbonitrile (voir la demande de brevet britannique n° 2 204 868A, exemple 7), répondant à la formule Ia



désigné ci-après PCO 400;

- 2) Le 7-chloro-3-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde de formule IIa

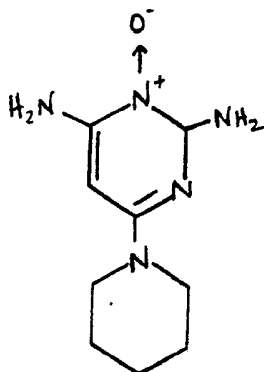


(IIa)

connu sous la dénomination Diazoxyde.

3) Le N-[2-(nitro-oxy)éthyl]- pyridine-3-carboxamide de formule III ci-dessus, connu sous la dénomination Nicorandil.

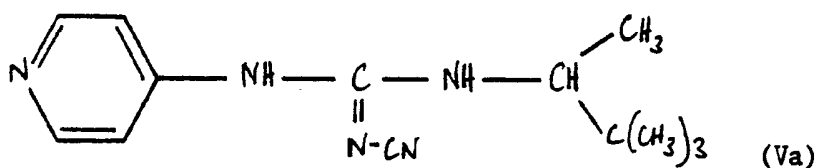
4) La 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-pipéridino-pyrimidine de formule IVa



(IVa)

connue sous la dénomination Minoxidil.

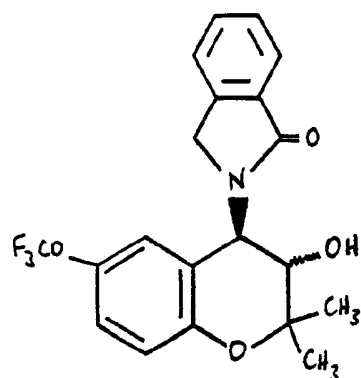
5) La N-cyano-N'-4-pyridinyl-N'-(1,2,2-triméthylpropyl)guanidine de formule Va



(Va)

connue sous la dénomination Pinacidil. Pour l'utilisation du Pinacidil selon l'invention, on utilise de préférence le monohydrate de la forme (+).

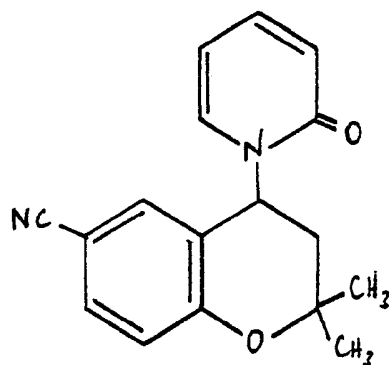
6) Le trans-2-[2,3-dihydro-2,2-diméthyl-3-hydroxy-6-(trifluorométhoxy)-4H-1-benzopyranne-4-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1-one de formule VIa



(VIa)

désigné ci-après AHC (pour une utilisation selon l'invention, on préfère la forme (-)-3S,4R du AHC).

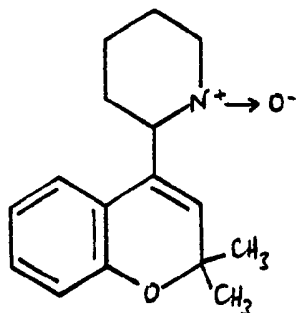
7) Le 2,2-diméthyl-4-(1H-2-pyridone-1-yl)-6-cyano-2H-chromène de formule VIIa



(VIIa)

connu sous le code EMD 52 692.

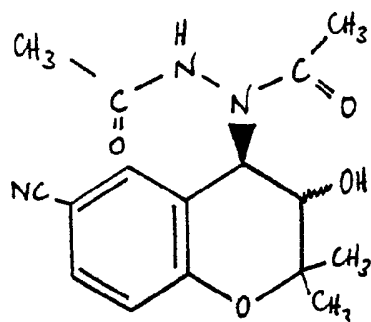
8) Le 2-(6-cyano-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyranne-4-yl)-pyridine-N-oxyde de formule VIIIa



(VIIIa)

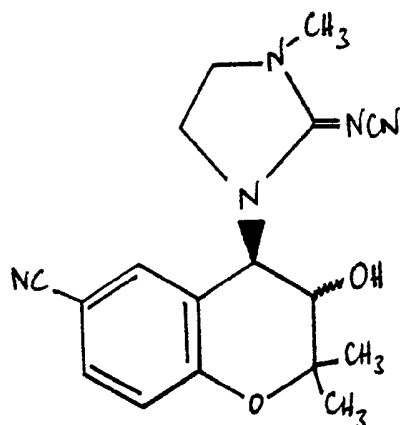
également connu sous le code Ro 31-690.

9) Le composé de formule IXa suivant



(IXa)

10) Le composé de formule Xa suivant



(Xa)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par exemple comme spécifié plus haut, en particulier les sels d'addition d'acides et les sels d'ammonium quaternaires.

On sait que les composés de l'invention ont une activité d'ouverture des canaux potassiques et ont été proposés pour être utilisés dans diverses indications médicales, notamment dans le domaine cardiovasculaire, par exemple comme vasodilatateurs. On a également suggéré que certains de ces composés peuvent trouver une utilité comme médicaments bronchodilatateurs, par exemple pour le traitement symptomatique de l'asthme.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé de façon surprenante et inattendue, que les

composés de l'invention sont capables d'inhiber, de réduire ou d'empêcher la pathologie basale des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes, par exemple d'inhiber, de réduire ou d'empêcher l'hyperactivité des voies aériennes ou l'accumulation des éosinophiles dans les poumons causale ou inhérente à l'étiologie d'une telle maladie. Les composés de l'invention sont donc utiles pour la prophylaxie des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes, à savoir qu'ils sont capables, après une administration préalable, d'empêcher ou de réduire l'apparition ou la fréquence des symptômes de la maladie, par exemple une bronchoconstriction aiguë. Il s'agit là d'un contraste marqué avec les médicaments employés symptomatiquement, c'est-à-dire pour soulager les symptômes de la maladie au moment où ils apparaissent et qui peuvent n'avoir aucune influence sur la pathologie fondamentale de la maladie.

En ce qui concerne l'utilité prophylactique dans le traitement des maladies inflammatoires des voies aériennes, on a découvert en particulier, selon l'invention, que les composés de l'invention :

- a) inhibent la réponse aiguë chez les sujets hypersensibles après une provocation à un allergène ou autre produisant une réaction d'hypersensibilité (par exemple après le déclenchement d'une hyperréactivité et d'une obstruction des voies aériennes par provocation au PAF);
- b) inhibent le développement de l'hyperréactivité des voies aériennes à la suite d'une provocation telle que sous a);
- c) inversent l'exacerbation récemment établie de l'hyperréactivité des voies aériennes; et
- d) diminuent l'hyperréactivité basale ou évolutive des voies aériennes, comme il ressort des méthodes d'essai ci-après.

[Pour une plus ample discussion de la pertinence de a), b) et c) ci-dessus et de leur relation avec l'utilité prophylactique dans le traitement des maladies inflammatoires des voies aériennes, voir par exemple : Altounyan, Clin. Allergy (suppl) 10 481 (1980); Morley et coll., Lancet ii, 1142 (1984); Mazoni et coll., J. Physiol. 365 107P (1985); Traietti et coll., Respiration 46 62 (1984); Taytard et coll., Am. Rev. Respiratory Disease 134 983 (1986); Szezeklik et coll., Thrombosis and Haematosi s 56 283 (1986); Basran et coll., Clin. Allergy 14 75 (1984); Karlsson et coll., Brit. J. Clin. Pharmacol. 27 371 (1985); et Mazzoni et coll., Brit. J. Pharmacol. 86 571P (1985)].

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés dans le traitement prophylactique des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes, par exemple de l'asthme. En particulier, par administration continue, on peut les utiliser pour apporter une protection anticipée contre la crise bronchoconstrictrice consécutive à une maladie obstructive ou inflammatoire des voies aériennes, en particulier l'asthme, pour enrayer, restreindre ou inverser la pathologie basale d'une telle maladie, par exemple pour enrayer, restreindre ou inverser les causes basales de l'asthme et de la crise d'asthme, par exemple l'hyperréactivité des voies aériennes.

Selon ce qui précède, la présente invention a pour objet:

A. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement prophylactique des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes.

B. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement (par exemple l'enrayement, la restriction ou l'inversion) de la pathologie basale des maladies obstructives ou

inflammatoires des voies aériennes (par exemple de l'hyperréactivité des voies aériennes).

C. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement prophylactique des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes (par exemple pour le traitement protecteur préalable contre l'obstruction aiguë des voies aériennes, par exemple le bronchospasme, qui se produit par exemple dans la symptomatologie des maladies, des troubles ou des conditions indiquées plus haut).

L'utilisation selon la présente invention, telle que définie plus haut sous A) à C), est en particulier applicable au traitement de l'asthme, quelque soit son type ou son origine. Elle est applicable à la fois à l'asthme intrinsèque et à l'asthme extrinsèque, et en particulier à ce dernier. Elle est spécialement applicable au traitement de l'asthme allergique, qu'il soit atopique (c'est-à-dire à médiateur IgE) ou non atopique, ou qu'il s'agisse, par exemple d'asthme bronchitique, d'asthme provoqué par l'exercice, d'asthme professionnel, d'asthme provoqué à la suite d'une infection bactérienne ou d'autres asthmes non allergiques. Le traitement de l'asthme doit également être compris comme comprenant le traitement de sujets, par exemple âgés de moins de 4 ou 5 ans, présentant des symptômes de respiration sifflante, en particulier la nuit, et diagnostiqués ou diagnostiquables comme étant des "nourrissons à respiration sifflante", catégorie définie de patients constituant une préoccupation majeure du corps médical et plus correctement identifiée actuellement comme une catégorie d'asthmatiques naissants ou précoces. (Pour faciliter la définition de cette affection asthmatique particulière, on la désigne ci-après "syndrome de la respiration sifflante du nourrisson").

L'utilisation selon la présente invention, telle qu'elle est définie sous A à C ci-dessus, est également applicable au traitement de la pneumoconiose (maladie professionnelle inflammatoire courante des poumons, chronique ou aiguë, souvent accompagnée d'obstruction des voies aériennes, et provoquée par l'inhalation répétée de poussières), quelque'en soit le type ou l'origine, y compris par exemple l'aluminose, l'antracose, l'amiantose, la chalicose, la ptilose, la sidérose, la silicose, la tabacose et en particulier la byssinose.

L'efficacité prophylactique des composés de l'invention, lorsqu'ils sont utilisés selon l'invention, par exemple pour le traitement des maladies et affections spécifiques indiquées ci-dessus, est mise en évidence par une réduction de la fréquence ou de la gravité de la crise symptomatique, par exemple de la crise asthmatique ou bronchoconstrictrice aiguë, chez le sujet traité. Elle est également mise en évidence par la nécessité réduite d'un autre traitement symptomatique, à savoir un traitement visant ou destiné à réduire ou inhiber la crise symptomatique lorsqu'elle se produit, par exemple un traitement anti-inflammatoire (par exemple aux corticostéroïdes) ou broncho-dilatateur (par exemple  $\beta_2$ -adrénergique).

L'avantage prophylactique des composés de l'invention employés selon l'invention sera particulièrement apparent chez les sujets susceptibles de présenter une attaque à la fin de la nuit (morning dipping). L'attaque à la fin de la nuit est un syndrome asthmatique reconnu, courant chez un pourcentage substantiel d'asthmatiques, et caractérisé par une crise d'asthme, habituellement aux premières heures de la matinée, par exemple entre environ 4 heures et 6 heures, à savoir à un moment normalement sensiblement distant d'un traitement symptomatique de l'asthme donné

plus haut, et dans lequel on peut prévoir que le médicament donné précédemment a été rendu inactif par des processus métaboliques ou autres d'élimination du corps. Cet asthme nocturne est plus difficile à maîtriser que d'autres formes d'asthme et comporte un risque de mort plus élevé. Etant donné que les composés de l'invention ont une action prophylactique plutôt qu'une action symptomatique et, du fait de leur action sur la pathologie basale (par exemple l'hyperréactivité des voies aériennes), exercent une action protectrice préalable contre toute crise future, une administration appropriée la veille aura pour effet d'empêcher cette attaque.

La présente invention concerne donc:

- D. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments pour réduire la nécessité d'une thérapie médicale symptomatique, par exemple une thérapie médicale anti-inflammatoire ou broncho-dilatatrice, pour le traitement, par exemple pour la réduction, des symptômes des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes, par exemple de l'asthme;
- E. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement de l'attaque d'asthme à la fin de la nuit.
- F. L'utilisation des composés de l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à l'une des utilisations telles que définies sous A à E plus haut.

Comme on pourra le voir lors de la pratique de l'invention, les composés de l'invention sont administrés préalablement à la crise d'asthme et avantageusement selon une posologie prophylactique appropriée, par exemple sur une base continue ou régulière, par exemple quotidiennement, par exemple selon des doses quotidiennes définies ci-après.

L'utilité des composés de l'invention selon la présente invention peut être mise en évidence par exemple dans des modèles d'essais et dans des essais cliniques réalisés par exemple de la manière suivante:

EXEMPLE A: INHIBITION DE L'HYPERREACTIVITE DES VOIES

AERIENNES - ANIMAUX TRAITES AU PAF

Des cobayes naïfs (à savoir non pré-sensibilisés) sont anesthésiés avec 100 mg/kg par voie intrapéritonéale de phénobarbital et 30 mg/kg par voie intrapéritonéale de pentobarbital et paralysés avec 10 mg/kg par voie intramusculaire de gallamine. Les animaux sont ventilés par une canule trachéenne (8 ml/kg, 1Hz). La ventilation est surveillée au moyen d'un capteur de débit Fleisch en ligne avec le circuit inspiratoire. Pour effectuer les mesures de débit, on surveille les variations de pression coïncidentes dans le thorax directement par l'intermédiaire d'un trocart intrathoracique permettant d'afficher la différence de pression relative à la trachée. A partir de ces informations, on calcule la résistance et la compliance à chaque inspiration. Une injection intraveineuse d'une faible dose de bombésine (240 ng/kg) établit une sensibilité des voies aériennes aux spasmogènes. A la suite d'une perfusion de PAF (facteur d'activation plaquettaire) d'une heure (dose totale = 600 ng/kg), une injection répétée d'une faible dose de bombésine ou d'histamine révèle l'apparition d'une hyperréactivité des voies aériennes, que l'on peut avantageusement exprimer comme étant la différence couplée entre l'amplitude de la réponse avant et après l'exposition au PAF.

L'administration de composés de l'invention (par exemple de composés tels que définis sous I ci-dessus, par exemple de PCO 400) sous forme d'une administration unique par voie intraveineuse ou par perfusion entretenue pendant l'exposition au PAF, à des

doses d'environ 0,06 à environ 1 mg/kg, diminue la hausse supplémentaire des réponses à la bombésine/histamine.

#### ESSAIS CLINIQUES

1) Utilité dans les maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes, par exemple l'asthme

On peut déterminer l'efficacité prophylactique des composés de l'invention (par exemple des composés tels que définis sous I ci-dessus, par exemple de PCO 400) dans des essais cliniques classiques, par exemple avec des sujets présentant une réponse bronchoconstrictrice allergique (atopique), par administration du médicament expérimental ou d'un placebo 1 à 2 heures avant l'exposition à l'allergène, ou par administration du médicament expérimental en prises régulières (par exemple 2 ou 3 fois par jour) ou du placebo sur une période de 1 à 7 jours avant l'exposition à l'allergène.

Les doses individuelles appropriées pour ces essais cliniques sont telles qu'indiquées ci-après, par exemple pour les composés tels que définis sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, comprises par exemple entre environ 0,5 et environ 1,0 mg (pour une seule prise ou 2 à 3 prises par jour).

Après la médication, on détermine les variations aiguës (0 à 1 heure) et à long terme (jusqu'à 12 heures) de la fonction pulmonaire en mesurant les paramètres de la fonction pulmonaire, par exemple de la manière suivante:

- a) CV; VEMS 0,5; VEMS 1,0; VEMS 3,0;
- b) VEMS 0,5/CV; VEMS 1/CV; VEMS 3/CV;
- c) DEP; DEM 25-75%; DEM 75-85%; DEM 25%; DEM 50%; DEM 75%; DEM 0,2-2,2;
- d) Courbe de débit expiratoire et courbe de débit inspiratoire.

CV = capacité vitale

VEMS = volume expiratoire maximal

DEP = débit expiratoire de pointe

DEM = débit expiratoire moyen

On indique également la tolérance à la médication et l'apparition possible d'effets secondaires.

Outre la fonction pulmonaire, on contrôle également les taux d'éosinophiles dans le sang et on détermine la fréquence des éosinophiles activés et des protéines sécrétant des éosinophiles. Dans des études individuelles, on soumet également les sujets à un lavage de poumon et on détermine la présence d'éosinophiles et de plaquettes et de leurs produits de sécrétion respectifs avant et après l'exposition à l'allergène.

Dans les essais cliniques conçus selon les principes ci-dessus, les composés tels que définis sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, apportent une protection préventive contre la réponse bronchoconstrictrice à l'allergène en comparaison avec les sujets témoins ne recevant que du placebo, par administration des doses indiquées. On obtient des résultats analogues avec d'autres composés de l'invention, à des doses identiques ou équivalentes.

## 2) Efficacité prophylactique dans l'asthme

L'efficacité prophylactique des composés de l'invention peut également être mise en évidence dans

des essais cliniques par administration à des groupes de sujets asthmatiques, régulièrement, sur des périodes d'au moins 2, de préférence 3 mois à 6 mois et plus. La dose initiale pour un composé tel que décrit sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, est comprise entre 0,5 et 1,0 mg, sous forme de doses unitaires ou sous forme fractionnée 2 à 3 fois par jour par voie orale, avec ensuite une réduction dans les cas appropriée, jusqu'à une dose d'entretien comprise entre 0,25 et 0,5 mg par jour par voie orale. Au cours de l'essai, les sujets sont surveillés continuellement et tous les paramètres pertinents sont notés, y compris la fonction pulmonaire, les variations de la fréquence des éosinophiles activés ou la libération des produits éosinophiles dans le sang ou dans les fluides bronchiques et/ou les variations de la fonction des plaquettes ex vivo et en particulier la fréquence et la gravité de la poussée ou de la crise d'asthme. Un traitement bronchodilatateur supplémentaire est donné lors d'une telle crise.

Les sujets recevant un traitement comprenant un composé tel que défini sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, aux doses indiquées ci-dessus, ou d'autres composés de l'invention à des doses identiques ou équivalentes, présentent une baisse significative de la fréquence des poussées ou des crises d'asthme, qui se traduit au cours du traitement, par une disparition des crises par rapport aux sujets soumis à un autre traitement non prophylactique. Lorsque les patients participants sont initialement dépendants d'un traitement bronchodilatateur concomitant, par exemple d'un traitement à base de méthylxanthine ou de  $\beta_2$ -antagoniste, on observe également un besoin progressivement réduit en traitement concomitant.

### 3) Utilité dans le traitement de la pneumoconiose

On procède de manière analogue à celle décrite sous 2 plus haut, mais avec des groupes de patients ayant des antécédents de pneumoconiose, par exemple caractérisés par des accès de restriction de la fonction pulmonaire, par exemple notamment la difficulté respiratoire, la respiration sifflante, la dyspnée ou la crise bronchoconstrictrice occasionnelle et un dossier d'absentéisme professionnel lié à la pneumoconiose. Les patients retenus comprennent des ouvriers de cotonneries souffrant d'une byssinose grave.

Le composé de l'invention est administré quotidiennement aux mêmes doses que sous 2 ci-dessus, pendant des périodes supérieures à 2, de préférence à 3 mois.

Pendant le déroulement de l'essai, les sujets sont surveillés continuellement et tous les paramètres pertinents sont enregistrés, y compris la fonction pulmonaire basale, la fréquence des crises avec altération de la fonction pulmonaire, la nécessité d'une autre médication et la fréquence de l'absentéisme imputable à la pneumoconiose.

Les sujets soumis à un traitement selon l'invention présentent une amélioration globale de la fonction pulmonaire basale au cours de l'essai qui s'accompagne d'une fréquence réduite des crises et de l'absentéisme, ainsi que, dans les cas où on signale une utilisation fréquente d'une autre médication au début de l'essai, une nécessité réduite en médication concomitante.

Dans les essais cliniques ci-dessus, on constate que les composés de l'invention, par exemple les composés tels que définis sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, sont bien tolérés, tant en terme d'apparition signalée que d'apparition observée

d'effets secondaires.

4) Utilité dans le traitement de l'attaque d'asthme à la fin de la nuit (morning dipping)

On peut également mettre en évidence l'efficacité prophylactique des composés de l'invention dans des essais cliniques en les administrant à des sujets spécifiquement sensibles à l'attaque d'asthme à la fin de la nuit. On effectue l'essai en procédant comme décrit sous 2 ci-dessus.

Un composé de l'invention est administré à des groupes de patients, quotidiennement pendant des périodes de 2 semaines, par exemple à au moins 3 mois, à des doses identiques à celles indiquées sous 2.

Au cours de l'essai, les patients sont surveillés continuellement et tous les paramètres pertinents, en particulier les paramètres de la fonction pulmonaire comme le DEP et le VEMS sont enregistrés.

Les sujets soumis à un traitement selon l'invention, par exemple avec un composé de l'invention, par exemple les composés définis sous I ci-dessus, par exemple le PCO 400, présentent une amélioration continue des paramètres de la fonction pulmonaire avec le temps, particulièrement mise en évidence par une diminution de la variation diurne des DEP mesurés le matin et le soir.

On observe également une réduction des symptômes d'asthme comme la respiration sifflante, l'oppression thoracique, la toux, etc..., et de la fréquence et de la gravité des crises d'asthme, et la réponse exagérée à divers stimuli bronchoconstricteurs, par exemple l'histamine, la méthacholine, etc..., en fonction du temps, est réduite chez les sujets soumis au traitement.

Les doses de composés de l'invention utilisées peuvent bien sûr varier en fonction par exemple du

composé particulier utilisé, du mode d'administration (par exemple par voie orale ou par inhalation), des conditions particulières à traiter, de la gravité des conditions et de la thérapie désirée.

Toutefois, on obtient en général des résultats satisfaisants avec les composés de l'invention à des doses essentiellement équivalentes ou, de préférence, inférieures aux doses utilisées pour les indications décrites dans la littérature, par exemple dans les textes de base, pour les composés individuels de l'invention. Les doses appropriées correspondent donc aux doses les plus faibles indiquées dans les textes de base ou leurs sont inférieures d'environ 5%.

En ce qui concerne les composés définis sous I plus haut et en particulier le PCO 400, on obtient des résultats satisfaisants après administration par voie orale d'une dose comprise entre environ 0,1 et environ 2 mg/jour, de préférence entre environ 0,2 et environ 1 mg/jour, par exemple d'environ 1 mg/jour, par administration en doses unitaires ou sous forme fractionnée 2 à 3 fois par jour ou sous une forme à libération prolongée. Les doses unitaires appropriées contiennent donc par exemple 0,03, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 ou 1 mg de substance active.

Lorsqu'on effectue une administration par inhalation, la dose est en générale inférieure, par exemple entre environ 50 et 500  $\mu\text{g}/\text{jour}$ , plus préférentiellement entre environ 50 et 200  $\mu\text{g}/\text{jour}$ .

Pour le traitement prophylactique, les composés de l'invention, en particulier les composés tels que définis plus haut, par exemple le PCO 400, sont administrés de préférence sur une base quotidienne régulière pendant des périodes prolongées, par exemple par administration multiple, par exemple 2 ou 3 fois par jour ou par administration sous forme à libération prolongée. Pour le traitement prophylactique de

l'attaque d'asthme à la fin de la nuit, une dose quotidienne appropriée comprend de préférence au moins une administration, par exemple d'environ 0,2 mg à 2,0 mg, par exemple d'environ 0,5 mg, avantageusement le soir peu avant le coucher.

Les composés de l'invention tels que définis sous II ou XIII plus haut et en particulier les composés individuellement préférés tels que définis sous II à XIII, peuvent être utilisés en doses similaires à celles décrites plus haut pour les composés tels que définis sous I plus haut.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de l'invention peuvent être préparées selon les méthodes habituelles, par exemple par mélange avec des diluants et des véhicules pharmaceutiquement acceptables et encapsulation.

De telles compositions contiennent avantageusement plus de 1% en poids de composé de l'invention et peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter sous les formes habituelles, par exemple sous forme de capsules, de comprimés, de poudres dispersables, de suspensions, de solutions, etc... Les diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables comprennent par exemple l'eau, les alcools, les huiles ou les cires naturelles ou durcies, le carbonate de calcium et de sodium, le phosphate de calcium, le kaolin, le talc et le lactose, ainsi que des agents de conservations appropriés tels que le p-hydroxy-benzoate d'éthyle, des agents de suspension tels que la méthylcellulose, la gomme adragante et l'alginate de sodium, des agents mouillants tels que la lécithine, le stéarate de polyoxyéthylène et le monooléate de polyoxyéthylène-sorbitane, des agents de granulation et de désintégration tels que l'amidon et l'acide alginique, des liants tels que l'amidon, la gélatine et l'acacia et des agents lubrifiants tels que

le stéarate de magnésium, l'acide stéarique et le talc, afin de fournir une composition pharmaceutique ayant un bon aspect et agréable au palais. Les compositions sous forme de comprimés peuvent être revêtues selon les méthodes habituelles afin de retarder la désintégration du comprimé et l'absorption de la substance active dans le tractus gastro-intestinal, provoquant ainsi une action prolongée sur une longue période.

Les doses des composés tels que définis sous I plus haut, par exemple le PCO 400, utilisées selon la présente invention, ainsi que la teneur en substance active des formes à administrer, en particulier les doses unitaires, résultent de la particularité et de l'utilité de l'invention. En outre, des formes spécifiques à administrer ne sont pas connues ni suggérées dans la littérature. De telles compositions font donc également partie intégrante de l'invention.

Selon d'autres aspects spécifiques, la présente invention concerne également:

- G) Une composition pharmaceutique (par exemple pour l'une quelconque des utilisations définies sous A à E plus haut) sous forme d'une dose unitaire et comprenant, comme substance active, un composé tel que défini sous I plus haut, par exemple le PCO 400, en une quantité comprise entre 0,1 et 2 mg/dose unitaire, ensemble avec un ou plusieurs diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables;
- H) Une composition pharmaceutique selon G, destinée à une administration par voie orale;
- J) Une composition pharmaceutique selon G ou H comprenant, comme substance active, un composé tel que défini sous I plus haut, par exemple le PCO 400, en une quantité comprise entre 0,03 et 1 mg/dose unitaire, de préférence de 0,1, 0,25, 0,5 ou 0,75 mg/dose unitaire;

K) Une composition pharmaceutique sous forme liquide et appropriée ou adaptée pour l'administration sous forme d'un spray ou sous une autre forme de particules liquides sur les surfaces internes des poumons et comprenant, comme substance active, un composé tel que défini sous I plus haut, par exemple le PCO 400, ensemble avec un ou plusieurs diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions telles que définies sous K plus haut, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles. De telles compositions comprennent par exemple des solutions ou des dispersions fines d'un composé tel que défini sous I plus haut, par exemple le PCO 400, en particulier des solutions ou des dispersions aqueuses. De telles solutions ou dispersions comprennent également un ou plusieurs tensio-actifs, destinés par exemple à faciliter la nébulisation ou la distribution lors de l'absorption sur la surface des poumons après l'inhalation. De telles compositions sont avantageusement contenues dans un dispositif d'application approprié, par exemple un aérosol, un vaporisateur ou un atomiseur. Un tel dispositif est de préférence conçu pour permettre l'administration d'un volume fixe de pulvérisation pour une activation unique ou multiple, par exemple une double ou triple activation, la quantité totale de composé de l'invention fournie dans le volume fixe de pulvérisation étant tel qu'indiqué plus haut.

Un tel dispositif comprend également des moyens destinés à faciliter l'administration de la composition par inhalation, par exemple du type de ceux connus dans la technique pour d'autres médications appliquées par inhalation sur les surfaces internes des poumons. De tels moyens peuvent par exemple comprendre un récipient équipé d'un orifice de sortie (par exemple

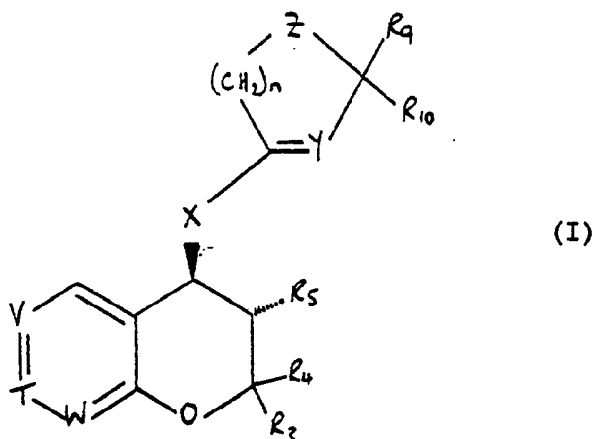
un pulvérisateur), formé et adapté pour l'application d'une composition à travers ledit orifice de sortie après actionnement du dispositif.

Les composés de l'invention sont bien tolérés aux doses requises pour l'utilisation selon l'invention. Les composés tels que définis sous I plus haut, par exemple le PCO 400, exercent des effets secondaires minimaux sur le système nerveux central et sont pratiquement non toxiques à des doses maximales de 318 mg/kg/jour chez le rat et ont été bien tolérés chez le chien jusqu'à des doses de 1 mg/kg/jour.

## REVENDICATIONS

1. Les composés choisis dans le groupe comprenant:

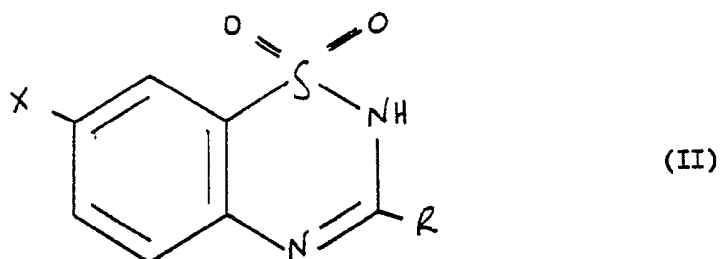
I: les composés de formule I



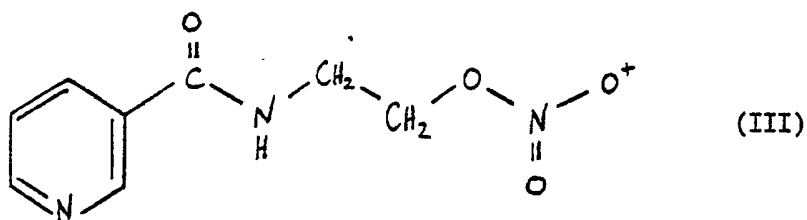
dans laquelle

- A) V signifie  $R_1-C$ , T signifie  $R_2-C$  et W signifie H-C, où  $R_1$  signifie l'hydrogène, un halogène, un groupe éthyne, hydroxy, cyano ou un groupe de formule  $-NR_6R_8$ ,  $-CO_2R_6$  ou  $-CONR_6R_7$  et  $R_2$  signifie l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoxy en  $C_1-C_4$ , hydroxy ou un groupe de formule  $-NR_6R_8$ ,  $R_6$  et  $R_7$  signifiant, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  et  $R_8$  signifiant l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , formyle, acétyle ou trifluoroacétyle, ou bien l'un des symboles  $R_1$  et  $R_2$  signifie un groupe nitro et l'autre a la signification indiquée plus haut, ou bien
- B) V signifie N, T signifie  $R_2-C$  où  $R_2$  a la signification indiquée plus haut et W signifie HC; ou bien
- C) V signifie  $R_1'-C$ , T signifie H-C et W signifie N où  $R_1'$  signifie l'hydrogène ou un groupe cyano ou nitro, ou bien
- D) V signifie N, T signifie H-C et W signifie N,  $R_3$  et  $R_4$  signifient, indépendamment l'un de l'autre,

- l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment ensemble un groupe  $-(CH_2)_n-$  dans lequel  $n$  signifie 2, 3, 4 ou 5,
- $R_5$  signifie l'hydrogène ou un groupe  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  a la signification indiquée plus haut,
- $R_9$  et  $R_{10}$  signifient respectivement l'hydrogène ou un groupe méthyle ou forment ensemble un groupe oxo- ou thioxo,
- $m$  signifie 1, 2 ou 3,
- $X$  signifie l'oxygène ou un groupe  $NR_{11}$  dans lequel  $R_{11}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , formyle, acétyle ou hydroxyméthyle,
- $Y$  signifie  $CH$ ,  $C$ -halogène,  $N$ ,  $C$ -formyle ou  $C$ -hydroxyméthyle et
- $Z$  signifie  $CH_2$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $CH$ -halogène ou  $NR_6$  où  $R_6$  a la signification indiquée plus haut,
- et leurs  $N$ -oxydes,
- ainsi que leurs sels d'additions d'acides et leurs sels d'ammonium quaternaires pharmaceutiquement acceptables;
- II: les composés de formule II

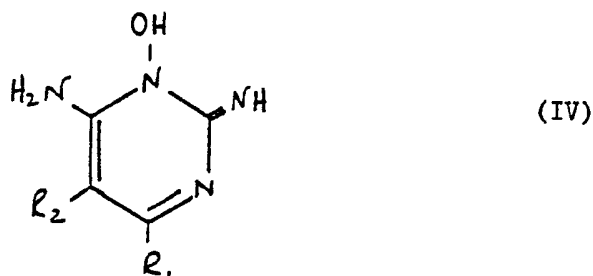


- dans laquelle  $X$  signifie un halogène et  $R$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ;
- III: le composé de formule III



et ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

IV: les composés de formule IV



dans laquelle  $R_1$  signifie un groupe de formule  $-NR_3R_4$  où  $R_3$  et  $R_4$  signifient l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_8$ , alcényle en  $C_2-C_8$ , aralkyle en  $C_7-C_{14}$ , cycloalkyle en  $C_3-C_{10}$  ou alkylcycloalkyle, les deux symboles  $R_3$  et  $R_4$  ne devant pas signifier tous les deux l'hydrogène, ou bien  $R_1$  signifie un groupe aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, hexahydroazépinyle, heptaméthylène-imino, octaméthylène-imino, morpholino ou 4-(alkyl inférieur)pipérazinyle, chacun desdits groupes hétérocycliques étant éventuellement substitué sur les atomes de carbone par 1, 2 ou 3 groupes alkyle en  $C_1-C_8$ , un atome d'azote de chacun desdits groupes hétérocycliques étant le point de fixation de  $R_1$  au cycle dans ladite formule, et  $R_2$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_8$ , alcényle en  $C_2-C_8$ , alcoxy-alkyle, cycloalkyle en  $C_3-C_{10}$  ou alkylcycloalkyle, un groupe phényle ou naphtyle, aralkyle en  $C_7-C_{14}$ , alkaryle en  $C_7-C_{14}$ , alkaralkyle en  $C_8-C_{15}$ , alcoxyaralkyle en  $C_8-C_{15}$  ou haloaralkyle en  $C_7-C_{14}$ ,

ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

V: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 du brevet britannique n° 1 489 979, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VI: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 314 466, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 273 262, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

VIII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 298 452, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

IX: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 339 562, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

X: les composés tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 344 747, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

XI: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 296 975 ou de la demande de brevet européen n° 312 432, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

XII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 327 127, ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables;

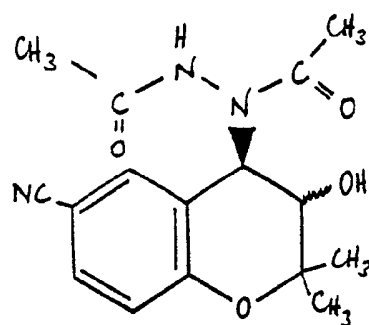
XIII: les composés de formule I tels qu'illustrés et définis à la revendication 1 de la demande de brevet européen n° 277 612,

pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement prophylactique des maladies obstructives ou inflammatoires des voies aériennes.

2. Les composés selon la revendication 1,

caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe comprenant:

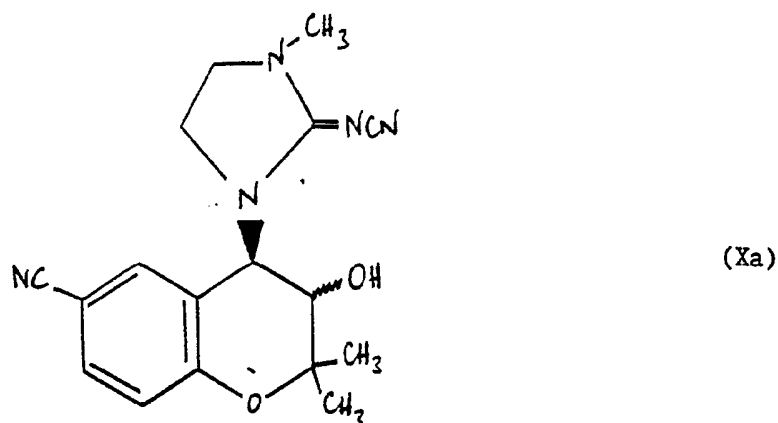
1. Le (-)-(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(2-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-benzopyranne-6-carbonitrile;
- 2) Le 7-chloro-3-méthyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxyde;
- 3) Le N-[2-(nitro-oxy)éthyl]-pyridine-3-carboxamide;
- 4) La 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-pipéridino-pyrimidine;
- 5) La N-cyano-N'-4-pyridinyl-N'-(1,2,2-triméthyl-propyl)guanidine;
- 6) Le trans-2-[2,3-dihydro-2,2-diméthyl-3-hydroxy-6-(trifluorométhoxy)-4H-1-benzopyranne-4-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-1-one;
- 7) Le 2,2-diméthyl-4-(1H-2-pyridone-1-yl)-6-cyano-2H-chromène;
- 8) Le 2-(6-cyano-2,2-diméthyl-2H-1-benzopyranne-4-yl)-pyridine-N-oxyde;
- 9) Le composé de formule IXa



(IXa)

et

- 10) Le composé de formule Xa



3. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé est le (-)-(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(2-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-ényloxy)-2H-1-benzopyranne-6-carbonitrile.

4. Les composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour l'utilisation comme médicaments pour inhiber la réponse aiguë chez des sujets hypersensibles après une provocation à un allergène ou autre produisant une réaction d'hypersensibilité.

5. Les composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour l'utilisation comme médicaments pour la suppression du développement de l'hyperactivité des voies aériennes à la suite d'une provocation à un allergène ou autre produisant une réaction d'hypersensibilité.

6. Les composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour l'utilisation comme médicaments destinés à inverser l'exacerbation récemment établie de l'hyperréactivité des voies aériennes.

7. Les composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour l'utilisation comme médicaments destinés à diminuer l'hyperréactivité

basale des voies aériennes.

8. Les composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour l'utilisation comme médicaments pour le traitement de l'attaque d'asthme à la fin de la nuit.

9. L'utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, pour la préparation d'un médicament destiné à l'une des indications telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires et comprenant, comme substance active, un composé tel que défini sous I à la revendication 1, en une quantité comprise entre 0,1 et 2 mg/dose unitaire, ensemble avec un ou plusieurs diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables, ou en ce qu'elle se présente sous forme liquide et appropriée ou adaptée pour l'administration sous forme de spray ou d'autres particules liquides et comprenant, comme substance active, un composé tel que défini sous I à la revendication 1, ensemble avec un ou plusieurs diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

11. Une composition selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle comprend comme substance active, le (-)-(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(2-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-benzopirane-6-carbonitrile.

12. Une composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une dose unitaire destinée à une administration par voie orale.

13. Une composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme substance active, le  $(-)-(3S,4R)$ -3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(2-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-benzopyranne-6-carbonitrile en une quantité comprise entre 0,1 et 1 mg/dose unitaire.



Office européen  
des brevets

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 9000520  
BO 2379

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                              | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                      | Revendication<br>concernée                                                                                                                                                                                                                                                  | CLASSEMENT DE LA<br>DEMANDE (Int. Cl.5)                        |
| D,X                                                                                                                                                                                                                                    | GB-A-2 204 868 (SANDOZ<br>LTD)(23-11-1988)<br>* Résumé; exemples; page 29;<br>revendications *<br>----- | 1-12                                                                                                                                                                                                                                                                        | A 61 K 31/35<br>A 61 K 31/455<br>A 61 K 31/505<br>A 61 K 31/54 |
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES, (Int. Cl.5)                 |
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             | A 61 K                                                         |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                         | Examineur                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                |
| 18-01-1991                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                         | DULLAART A.W.M.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |                                                                                                         | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la<br>date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>.....<br>& : membre de la même famille, document correspondant |                                                                |

## ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La présente demande ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir

1. Revendications: 1-2,4-10,12 en partie, 3 et 11:  
Utilisation d'un composé de formule I sous A), dans le traitement de l'asthme.
2. Revendications: 1,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule I sous B), dans le traitement de l'asthme.
3. Revendications: 1,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule I sous C), dans le traitement de l'asthme.
4. Revendications: 1,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule I sous D), dans le traitement de l'asthme.
5. Revendications: 1-2,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule II, dans le traitement de l'asthme.
6. Revendications: 1-2,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule III, dans le traitement de l'asthme.
7. Revendications: 1-2,4-10,12 en partie:  
Utilisation d'un composé de formule IV, dans le traitement de l'asthme.
8. Revendications: 2,4-10,12 en partie:  
Utilisation du composé numéro 5 de la revendication 2, dans le traitement de l'asthme.
9. Revendications: 2,4-10,12 en partie:  
Utilisation du composé numéro 6 de la revendication 2, dans le traitement de l'asthme.
10. Revendications: 2,4-10,12 en partie:  
Utilisation du composé numéro 7 de la revendication 2, dans le traitement de l'asthme.
11. Revendications: 2,4-10,12 en partie:  
Utilisation du composé numéro 8 de la revendication 2, dans le traitement de l'asthme.

12. Revendications: 2,4-10,12 en partie:

Utilisation du composé numéro 9  
de la revendication 2, dans le  
traitement de l'asthme.

13. Revendications: 2,4-10,12 en partie:

Utilisation du composé numéro 10  
de la revendication 2, dans le  
traitement de l'asthme.

Le présent rapport de recherche a été établi de  
façon complète pour les parties de la demande qui  
se rapportent à l'invention ou pluralité d'inventions  
mentionnée dans les revendications 1-2,4-10,12 en  
partie, 3 et 11.

## RECHERCHE INCOMPLETE

La division de la recherche estime que l'article 6(4) de l'Accord de travail entre l'OEB et l'Etat belge est applicable à la présente demande de brevet belge, de sorte qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 3,11

Revendications pouvant faire l'objet de recherches incomplètes: 1-2,4-10,12

Raison pour la limitation de la recherche:

Voir annexe. Attention: puisque dans cette demande, il y a absence d'unité d'invention, les revendications 1-2,4-10 et 12 peuvent encore faire objet de recherche; en vue des raisons, indiquées dans l'annexe, cette recherche ne sera pas complète.

## ANNEXE

Le composé de la revendication 3 a été compris comme étant le même que celui de la formule Ia (à la page 6 de la demande), soit le (-)-(3S,4R)-3,4-dihydro-3-hydroxy-2,2-diméthyl-4-(3-oxo-1-cyclopent-1-ényloxy)-2H-1-benzopyranne-6-carbonitrile.

Puisque certains composés, revendiqués dans cette demande, sont déjà connus, les revendications ont été comprises comme revendications d'une deuxième application en médecine, et formulées comme la dixième revendication. Les formules de cette demande comprennent tant de composés, qu'une recherche ne peut pas être complète.

BE 9000520  
BO 2379

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| GB-A- 2204868                                   | 23-11-88               | AU-A- 1615888                           | 17-11-88               |
|                                                 |                        | CH-A- 674984                            | 15-08-90               |
|                                                 |                        | DE-A- 3815325                           | 24-11-88               |
|                                                 |                        | FR-A- 2615191                           | 18-11-88               |
|                                                 |                        | JP-A- 63303977                          | 12-12-88               |
|                                                 |                        | NL-A- 8801258                           | 16-12-88               |
|                                                 |                        | SE-A- 8801807                           | 17-11-88               |
| -----                                           |                        |                                         |                        |