

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 651 435

(21) N° d'enregistrement national : 89 11699

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 31/56

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 07.09.89.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 08.03.91 Bulletin 91/10.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

(72) Inventeur(s) : Grandadam André.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Vieillefosse J.C. Roussel-Uclaf.

(54) Nouvelle utilisation de composés anti-progestomimétiques.

(57) L'invention a pour objet l'utilisation de composés anti progestomimétiques pour la fabrication de compositions pharmaceutiques destinées à favoriser l'ovulation.

FR 2 651 435 - A1



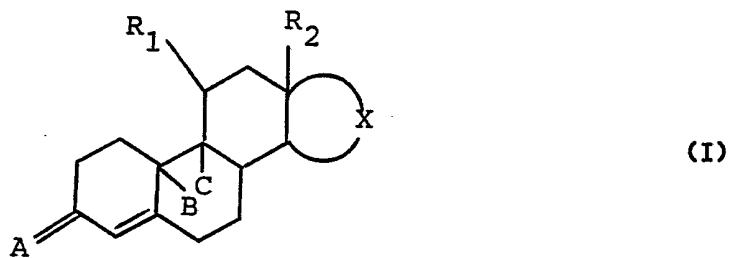
La présente invention concerne une nouvelle utilisation de composés anti-progestomimétiques.

L'invention a pour objet l'utilisation de composés anti-progestomimétiques pour la fabrication de compositions pharmaceutiques destinées à favoriser l'ovulation.

L'utilisation selon l'invention a lieu aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

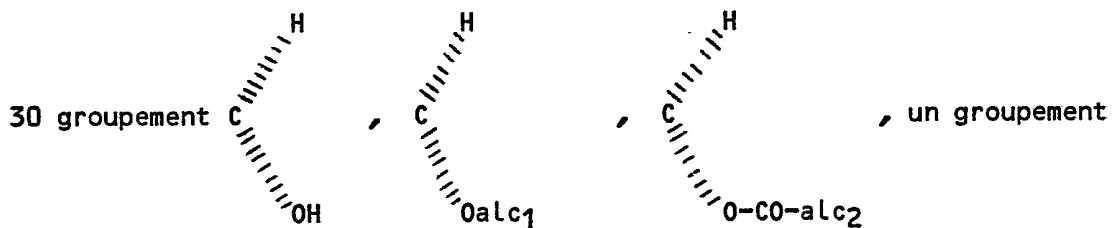
L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation caractérisée en ce que les composés doués d'activité anti-progestomimétique répondent à la formule générale (I) :

15



20

dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéro-atomes identiques ou différents, lié au noyau stéroïde par un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement $C=A$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un



$C=NOH$, un groupement $C=NO-alc_3$ ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone 35 ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation caractérisée en ce que les composés doués d'activité anti-progestomimétique répondent à la formule 40 générale (I) dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné renfermant

de 1 à 18 atomes de carbone contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium lié au noyau stéroïde par un atome de carbone.

R_2 représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical 5 méthyle, éthyle, n-propyle ou butyle.

Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

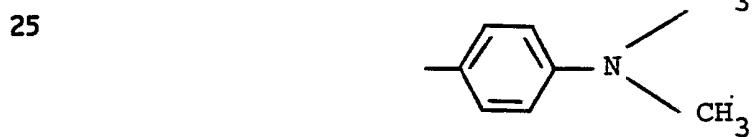
Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

10 X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

Les composés de formule (I) sont des composés connus décrits et revendiqués dans le brevet européen 0057115 et les brevets 2566779 et 2625505 où ils sont présentés comme doués de propriétés différentes, propriétés 15 pharmacologiques et notamment une activité anti-progestomimétique.

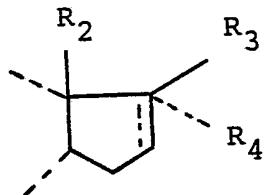
Parmi les utilisations préférées, on peut citer l'utilisation caractérisée en ce que dans le groupement de formule (I) B et C forment ensemble une double liaison, celle où dans le produit de formule (I) R_2 représente un radical méthyle, celle où dans le produit de formule (I) le

20 groupement $C=A$ représente un groupement $\begin{array}{c} O \\ || \\ C \end{array}$, celle où dans le produit de formule (I) R_1 représente un radical :



30 celle où dans le produit de formule (I) X représente le reste d'un cycle :

35

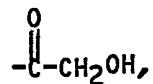


dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, $Oalc_4$, $O-CO-alc_5$, $Oalc_4$ et alc_5 représentant un

40

radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical :

5

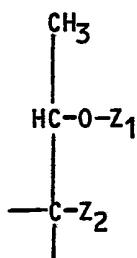


soit un radical $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc_6 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $\text{CO-CO}_2\text{H}$, ou $\text{CO-CO}_2\text{-alc}_7$ dans lequel alc_7 représente un radical alkyle

10

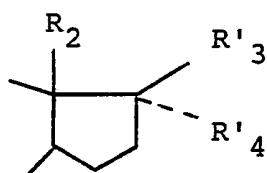
renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{O}$, soit un radical NHalc_8
 $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{O}$, dans lequel alc_8 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $-\text{C}\equiv\text{N}$, soit R_3 et R_4 forment ensemble un radical :

20



dans lequel Z_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et notamment celle où X représente le reste d'un cycle :

30



dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment R'_3 représente un radical OH, et R'_4 un radical alkynyle ou alkényle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

Parmi les formes préférées de l'invention, on peut citer l'utilisation où le composé anti-progestomimétique est le 17béta-hydroxy 11béta-(4-diméthyl-amino phényl) 17alpha-(prop 1-yanyl) estra 4,9-dien 3-one (appelé ci-après produit A), ou encore celle où le composé anti-progestomimétique est le

Le (Z) 11béta-[4-(diméthylamino) phényl] 17béta-hydroxy 17alpha-(1-propényl) estra-4,9-dien-3-one (appelé ci-après produit B).

Dans un mode d'utilisation préférée, l'administration de composés anti-progestomimétiques a lieu à la suite d'un traitement de progestérone ou de 5 progestomimétique, par exemple à la suite d'un traitement de progestérone, ou à la suite d'un traitement de 3-oxo 17alpha-allyl 17béta-hydroxy estra 4,9,11-triène (appelé ci-après produit C) décrit dans le brevet spécial de médicament 5183 M.

Une des formes d'utilisation préférée de l'invention a lieu en médecine 10 vétérinaire, à la suite d'un traitement de synchronisation d'oestrus.

Un traitement de synchronisation d'oestrus ne semble pas avoir en lui-même d'effet positif sur la ponte ovulaire.

L'utilisation objet de la présente demande de brevet présente 15 l'avantage d'augmenter ou de favoriser la ponte ovulaire ce qui est naturellement d'un très grand intérêt dans les élevages et notamment dans les élevages industriels.

Dans un mode de réalisation préférée, on utilise comme traitement de synchronisation d'oestrus un tampon imbibé de progestérone à une dose comprise entre 0,5 et 2,5 g par animal, par exemple, entre 1,3 g et 1,6 g par 20 animal.

Dans un autre mode de réalisation préférée, on utilise comme traitement de synchronisation d'oestrus un traitement de 20 à 60 mg par jour et par animal pendant 10 à 30 jours de produit C administré par voie buccale dans l'alimentation, par exemple, un traitement de 15 à 20 jours de 35 à 45 mg 25 de produit C.

On administre ensuite le ou les produits anti-progestomimétiques à la suite du traitement de synchronisation de préférence en une seule injection, par exemple, une seule injection des produits A ou B à une dose comprise entre 0,5 et 5,000 mg par animal, et de préférence à une dose comprise entre 30 500 et 5000 mg par animal.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation caractérisée en ce que l'administration du ou des produits a lieu chez les animaux d'élevage.

Par animaux d'élevage, on entend les bovins, les ovins, les caprins, 35 les porcins, les chevaux ou encore les chiens et les chats.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation caractérisée en ce que l'administration a lieu chez la vache et notamment chez la génisse.

L'utilisation selon l'invention s'étend également au domaine de la 40 médecine humaine, dans le traitement des troubles de l'ovulation,

dyovulation ou même anovulation.

L'utilisation selon l'invention permet donc de lutter contre certaines formes de stérilité.

L'invention a donc également pour objet l'utilisation caractérisée en 5 ce que l'administration a lieu chez la femme dans le traitement de certaines formes de stérilité.

L'essai biologique décrit ci-après illustre l'invention sans pour autant la limiter.

Essai biologique

10 On utilise 30 génisses de race à viande, 15 charolaises et 15 Blanc, Bleu, Belges ; on détecte les vaches cyclées par le dosage de progestérone plasmatique effectué 2 fois à 10 jours d'intervalle.

On fait l'essai sur les 8 génisses cyclées.

Les animaux reçoivent un traitement de 3-oxo 17alpha-allyl 17béta-15 hydroxy estra 4,9,11-triène (produit C) agissant en tant que synchronisateur d'oestrus.

Le produit est administré per os à raison de 40 mg par animal pendant 18 jours.

Le jour suivant la dernière distribution du produit, on administre par 20 injection sous cutanée une dose de 1 mg de produit A par kg du poids d'animal.

On dose selon les méthodes classique :

- la progestérone plasmatique ; son taux augmente de 1 à 10 ng/ml pendant la phase lutéale. Son dosage se fait par radio-immunologie après extraction 25 plasmatique à l'éther.

- L'hormone luteinisante ou LH ; son taux augmente de 5 à 30 ng/ml 6 à 12 heures avant l'ovulation. Son dosage se fait par radio-immunologie directement sur le plasma.

- L'oestradiol ; son taux augmente de 2 à 20 pg/ml durant la phase oestrale.

30 Ce protocole de l'essai est résumé sur le tableau suivant :

CALENDRIER DES INTERVENTIONS

JOURS INTERVENTIONS

5	J-13	: prélèvement sanguin 1 tube 10 mL sur héparine	vérification de la cyclicité : dosage
	J-3	: prélèvement sanguin 1 tube 10 mL sur héparine	progestérone
10	J-2	: - résultats dosage progestérone - choix de 8 génisses	

Produit C

15	J0	: prélèvement avant traitement 2 tubes sur héparine dosage progestérone et produit C début distribution produit C per os
20	J1	: prélèvement 2 tubes sur héparine Suite distribution produit C
	J8	: prélèvement 2 tubes sur héparine
25	J15	: prélèvement 2 tubes sur héparine
	J17	: Dernière distribution de produit C

Produit A

30		: Injections de produit A
	J18	: - 17 H : prélèvement 2 tubes sur héparine : dosages oestradiol - LH - progestérone
35	J19	: - 8 H - 14 H prélèvement 2 tubes sur héparine : dosages - 20 H oestradiol - LH - progestérone

(Suite Produit A)

J20 : - 8 H |
- 14 H | prélèvement 2 tubes sur héparine : dosages
40 - 20 H | oestradiol - LH - progestérone

J21 : - 8 H |
- 14 H | prélèvement 2 tubes sur héparine : dosages
5 - 20 H | oestradiol - LH - progestérone

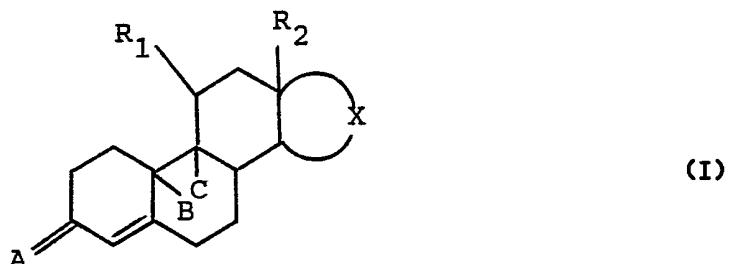
J22 : - 8 H | prélèvement 2 tubes sur héparine : dosages
- 14 H | oestradiol - LH - progestérone

10 Les résultats représentés sur le diagramme de la planche 1/1 indique que toutes les génisses sont venues en chaleur dans un délai très court. Le taux de LH est monté extrêmement rapidement.

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation de composés anti-progestomimétiques pour la fabrication de compositions pharmaceutiques destinées à favoriser l'ovulation.
- 5 2) Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que les composés doués d'activité anti-progestomimétique répondent à la formule générale (I) :

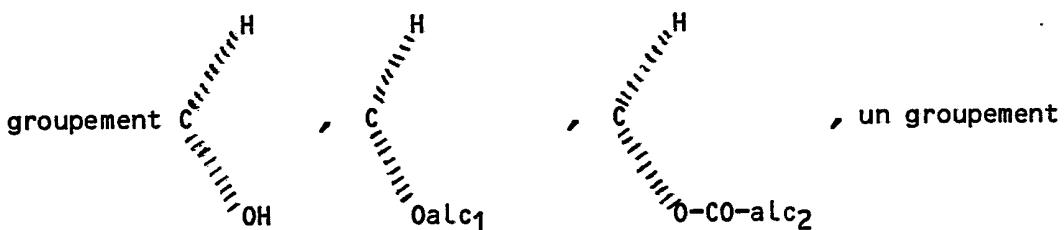
10



15

dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et éventuellement un ou plusieurs hétéro-atomes identiques ou différents, lié au noyau stéroïde par un atome de carbone, R_2 représente 20 un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement $C=A$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

25



$C=NOH$, un groupement $C=NO-alc_3$ ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et 30 alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3) Utilisation selon la revendication 2 caractérisée en ce que les composés 35 doués d'activité anti-progestomimétique répondent à la formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium lié au noyau stéroïde par un atome de carbone.

4) Utilisation selon la revendication 2 ou 3 caractérisée en ce que dans le 40 produit de formule (I) B et C forment ensemble une double liaison.

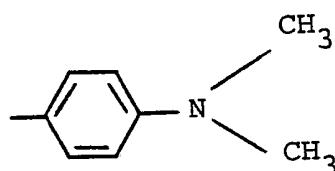
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 caractérisée en ce que dans le produit de formule (I) R₂ représente un radical méthyle.
 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 caractérisée en ce que dans le produit de formule (I) le groupement C=A représente un

5



- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que dans le produit de formule (I) R₁ représente un radical :

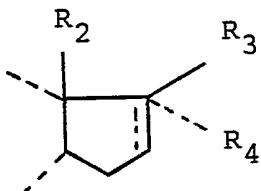
10



15

- 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que dans le produit de formule (I) X représente le reste d'un cycle

20



25

dans lequel R₂ conserve la même signification que précédemment, R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8

30

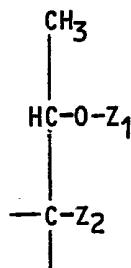
atomes de carbone, soit un radical -C=CH₂OH, soit un radical -COCH₂OCOalc₆, dans lequel alc₆ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical CO-CO₂H, ou

35 CO-CO₂-alc₇ dans lequel alc₇ représente un radical alkyle

renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical -C=O, soit
 NHalc₈
 un radical -C=O, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes

de carbone, soit un radical $\text{—C}\equiv\text{N}$, soit R_3 et R_4 forment ensemble un radical :

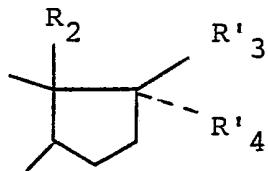
5



10 dans lequel Z_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

9) Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que dans le produit de formule (I) X représente le reste d'un cycle

15



20

dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment R'_3 représente un radical OH, et R'_4 un radical alkynyle ou alkényle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

10) Utilisation selon la revendication 9 caractérisée le composé anti-25 progestomimétique est le 17béta-hydroxy 11béta-(4-diméthyl-amino phényl) 17alpha-(prop 1-ynyl) estra 4,9-dien 3-one.

11) Utilisation selon la revendication 9 caractérisée en ce que le composé anti-progestomimétique est le (Z) 11béta-[4-(diméthylamino) phényl] 17béta-hydroxy 17alpha-(1-propényl) estra-4,9-dien-3-one.

30 12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce que l'administration de composés anti-progestomimétiques a lieu à la suite d'un traitement de progestérone ou de progestomimétique.

13) Utilisation selon la revendication 12 caractérisée en ce que l'administration de composés anti-progestomimétiques a lieu à la suite d'un 35 traitement de progestérone.

14) Utilisation selon la revendication 13 caractérisée en ce que l'administration a lieu à la suite d'un traitement de 3-oxo 17alpha-allyl 17béta-hydroxy estra 4,9,11-triène.

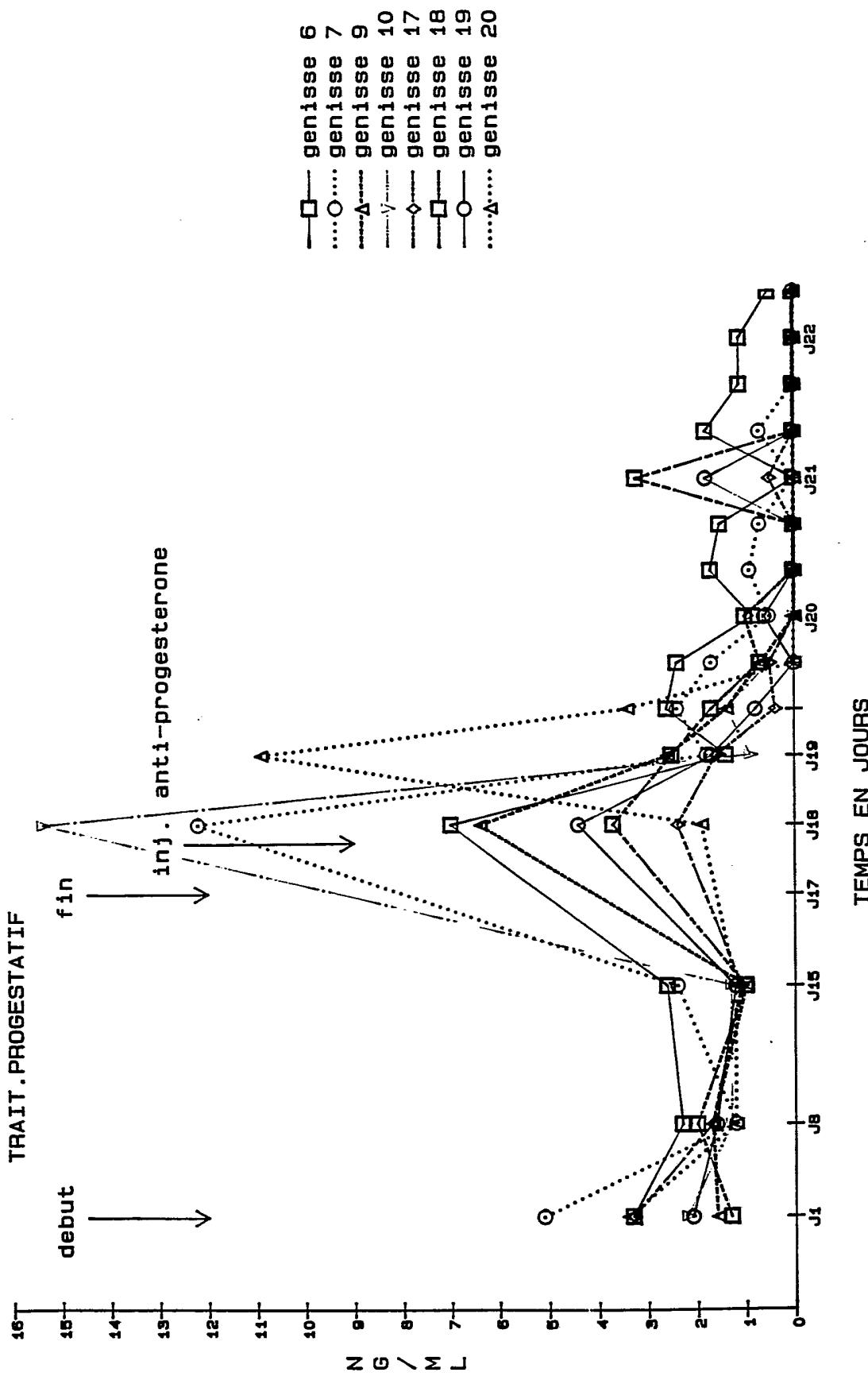
15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 40 caractérisée en ce que le traitement de progestérone ou de progestomimétique

est un traitement de synchronisation d'oestrus.

16) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 caractérisée en ce que l'administration du ou des produits a lieu chez les animaux d'élevage.

5 17) Utilisation selon la revendication 16 caractérisée en ce que l'administration a lieu chez la vache et notamment chez la génisse.

18) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 caractérisée en ce que l'administration a lieu chez la femme dans le traitement de certaines formes de stérilité.



INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 8911699
FA 430401

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X, D	EP-A-0 057 115 (ROUSSEL-UCLAF) * Revendications; pages 7-8 * ---	1-18
X, D	FR-A-2 566 779 (ROUSSEL-UCLAF) * Revendications; page 2 * ---	1-18
X, D	FR-A-2 625 505 (ROUSSEL-UCLAF) * Revendications; page 3 * -----	1-18
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)		
A 61 K 31/00		
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
11-06-1990		THEUNS H.G.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant