

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 915 099

②① N° d'enregistrement national : **07 02852**

⑤① Int Cl⁸ : **A 61 K 31/444** (2006.01), A 61 P 25/00

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 19.04.07.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.10.08 Bulletin 08/43.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI AVENTIS Société anonyme*
— FR.

⑦② Inventeur(s) : DELAY GOYET PHILIPPE et PERRON
CORINNE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ UTILISATION DU 4-CYCLOPROPYLMETHOXY-N-(3,5-DICHLORO-1-OXYDO- PYRIDIN-4-YL)-5-
(METHOXY)PYRIDINE-2-CARBOXAMIDE POUR LE TRAITEMENT DES TRAUMATISMES CRANIENS.

⑤⑦ L'invention concerne l'utilisation du 4-cyclopropylmé-
thoxy-N-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)py-
ridine-2-carboxamide pour la préparation d'un médicament
destiné au traitement des traumatismes cérébraux.

FR 2 915 099 - A1



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

5

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

10

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

20

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

25

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

30

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

35

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

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

5

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

10

Au sens de la présente invention, on entend par traumatismes cérébraux les traumatismes d'origine externe comme par exemple les traumatismes crâniens, dus notamment à un choc, un accident de la circulation, une chute ou un écrasement.

15

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

20

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

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

25

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

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

30

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

35

Les excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

La composition peut être administrée par voie orale, parentérale ou rectale.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intra musculaire, intraveineuse ou intrathécale, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les principes actifs selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

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

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

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

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

Stéarate de magnésium

3 mg

- 5 Les effets du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide utilisé selon l'invention ont été évalués dans un modèle de traumatisme crânien.

Effet d'un traitement chronique du composé de l'invention dans le test du CFR (« Conditioned Freezing Response ») après un traumatisme crânien pariétal.

- 10 Après anesthésie générale, des rats (Sprague-Dawley, mâles, 150-200g, Charles River) sont placés en contention stéréotaxique. Une crâniotomie est effectuée au niveau du cortex pariétal (AP: 3,5 mm; LAT: 7mm et 3,5 mm en dessous du toit crânien). Un cathéter relié à une pompe HPLC est placé au contact de la dure-mère et une pression de 0,073 Kpsi est exercée.

- 15 Les animaux sont traités par voie intra-veineuse 4h après la chirurgie (J0) par administration d'une solution de 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide dans le véhicule (PEG200 / sérum physiologique (NaCl 0,9%)), à la dose de 0,05 mg/kg.

- 20 A partir de J1 et jusqu'à J21 post-chirurgie les animaux sont traités avec une solution contenant du 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide dans le véhicule (méthylcellulose (MC) (0,6%) + tween-80 (0,5%) dans l'eau) par voie *per os*, 2 fois par jour, à la dose totale journalière de 0,1 mg/kg.

- 25 Le déficit dans le CFR a été mesuré aux jours J23 et J24 post-chirurgie.

A J23 l'animal est placé dans une boîte où il reçoit un choc électrique de 0,6 mA pendant 1,5 s.

A J24 l'animal est de nouveau placé dans la même boîte et la durée d'immobilité est mesurée pendant 3 minutes.

- 30 Une lésion induite par un traumatisme du cortex pariétal réduit significativement le temps d'immobilité.

- 35 Le traitement avec le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide à la dose de 0,1 mg/kg/jour inhibe à 100% le déficit induit par un traumatisme crânien ($p < 0,001$ en comparaison avec les animaux traumatisés recevant le véhicule).

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

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

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

Ces résultats montrent que l'administration d'une dose thérapeutique de 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide pour traiter des traumatismes cérébraux, n'entraîne pas d'effet émétique.
20

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

REVENDEICATIONS

5

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

10

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le 4-cyclopropylméthoxy-*N*-(3,5-dichloro-1-oxydo-pyridin-4-yl)-5-(méthoxy)pyridine-2-carboxamide est sous forme de base.

15

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 696374
FR 0702852

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 2004/067006 A (PHARMACIA CORP [US]; WARNER JAMES M [US]) 12 août 2004 (2004-08-12) * page 31, alinéa 49 * * page 40, alinéa 82 * * revendications 1-15 * * composés 2,50 * -----	1,2	A61K31/444 A61P25/00
Y	WO 96/31476 A (RHONE POULENC RORER LTD [GB]; COX PAUL JOSEPH [GB]; NEWTON CHRISTOPHER) 10 octobre 1996 (1996-10-10) * pages 21,22; composés N, O, U, AK * * page 26, ligne 9-13 * * revendication 26 * -----	1,2	
D,Y	WO 95/04045 A (RHONE POULENC RORER LTD [GB]; FENTON GARRY [GB]; MAJID TAHIR NADEEM [G] 9 février 1995 (1995-02-09) * page 30; composé FR * * page 120, ligne 10-35 * -----	1,2	
A	WO 95/20578 A (RHONE POULENC RORER LTD [GB]; FENTON GARRY [GB]; PALFREYMAN MALCOLM NO) 3 août 1995 (1995-08-03) * page 7 * * pages 146,147 * -----	1,2	
A	WO 02/069905 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; MACOR JOHN E [US]; CARLSON KENNETH E [US]) 12 septembre 2002 (2002-09-12) * page 22, ligne 5-14 * * pages 30,31 * * revendications 3,9 * -----	1,2	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 décembre 2007		Tullberg, Erik	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0702852 FA 696374**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **20-12-2007**

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004067006 A	12-08-2004	AUCUN	
WO 9631476 A	10-10-1996	AU 5282796 A ZA 9602776 A	23-10-1996 06-10-1997
WO 9504045 A	09-02-1995	AT 218549 T AU 7267094 A CA 2160928 A1 DE 69430747 D1 DE 69430747 T2 DK 711282 T3 EP 0711282 A1 ES 2176251 T3 JP 3775685 B2 JP 9501155 T JP 2005225868 A PT 711282 T US 6472412 B1 ZA 9405609 A	15-06-2002 28-02-1995 09-02-1995 11-07-2002 06-03-2003 16-09-2002 15-05-1996 01-12-2002 17-05-2006 04-02-1997 25-08-2005 29-11-2002 29-10-2002 12-05-1995
WO 9520578 A	03-08-1995	AT 164575 T AU 1463195 A DE 69501947 D1 DE 69501947 T2 EP 0741707 A1 JP 3953096 B2 JP 9509654 T ZA 9500639 A	15-04-1998 15-08-1995 07-05-1998 27-08-1998 13-11-1996 01-08-2007 30-09-1997 26-07-1996
WO 02069905 A	12-09-2002	CA 2439691 A1 EP 1370211 A2 JP 2005506286 T	12-09-2002 17-12-2003 03-03-2005