

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 décembre 2012 (13.12.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/168411 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2012/060866
- (22) Date de dépôt international :
8 juin 2012 (08.06.2012)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1155029 9 juin 2011 (09.06.2011) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place
Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SOKO-
LOFF, Pierre [FR/FR]; En Jeannot, F-81540 Belleserre
(FR). MANSUY, Lucilla [FR/FR]; 1 Rue du Lac d'Oo, F-
31240 L'union (FR).
- (74) Mandataire : ANHER, Francis; Cabinet Regimbeau, 20,
rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : USE OF CARPIPRAMINE IN THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC AND DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

(54) Titre : UTILISATION DE LA CARPIPRAMINE DANS LE TRAITEMENT DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DU DEVELOPPEMENT CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

(57) Abstract : The present invention relates to the selection of patients and treating the latter with carpipramine according to criteria relating to the property of carpipramine of preferentially blocking the alpha2C subtype, which can be used to characterize patients capable of benefiting from treatment with carpipramine, and to exclude those having disorders which cannot be improved by carpipramine.

(57) Abrégé : La présente invention concerne donc une sélection de patients et leur traitement par la carpipramine, suivant des critères en rapport avec la propriété de la carpipramine de bloquer préférentiellement le sous-type alpha2C, qui peut servir, d'une part à caractériser les patients qui peuvent bénéficier du traitement par la carpipramine, et d'autre part à exclure ceux qui présentent des troubles ne pouvant pas être améliorés par la carpipramine.



WO 2012/168411 A1

UTILISATION DE LA CARPIPRAMINE DANS LE TRAITEMENT DE TROUBLES
PSYCHIATRIQUES ET DU DEVELOPPEMENT CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

5 La carpipramine (1'-(3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)propyl)-1,4'-bipiperidine-4'-carboxamide), commercialisée au Japon depuis 1967 sous le nom de Defekton®, et en France depuis 1976 et en Pologne depuis 1982 sous le nom de Prazinil®, est un antipsychotique atypique
10 indiqué dans le traitement de diverses affections psychiatriques, dont la schizophrénie, plus particulièrement dans ses formes dites déficitaires ou hébéphréniques, et le contrôle de l'inhibition au cours des états anxieux chez l'adulte .

15 Ses propriétés cliniques distinguent la carpipramine à la fois des antipsychotiques et des antidépresseurs. Les indications de la carpipramine se rassemblent autour d'un dénominateur commun : les déficits fonctionnels de l'activité et de l'humeur, qui sont au premier plan dans l'évolution
20 déficitaire des psychoses, dans l'asthénie névrotique, le retrait autistique, ou qui succèdent fréquemment aux cures de sevrage des toxicomanes (Deniker P, Ginestet D, Lôo H (1975) Psychotropic drugs and mechanisms of mood regulation. L'Encéphale, 1(4):359-362 ; Lôo H (1978) Inhibition and
25 psychotropic agents. Therapeutic disinhibitory agents. L'Encephale, 4(Suppl 5):527-532). L'originalité de la carpipramine réside dans son action désinhibitrice marquée en dehors de toute activité thymoanaleptique vraie. L'absence d'accélération idéique associée à l'absence de dépendance
30 distingue cette action de celle des composés psychostimulants de type amphétaminique.

 La carpipramine a été aussi utilisée chez l'enfant et l'adolescent pour traiter des psychoses infantiles, notamment représentées par des éléments autistiques (Tridon P and Mises R
35 (1978) La carpipramine en pédopsychiatrie. L'Encéphale, 4:587-594; Danjoux J, Moron P (1979) The effect of an inhibition-

counteracting agent in the adolescent. Neuropsychiatr. Enfance Adolesc. 27(6):293-297). Les données cliniques de ces études anciennes chez l'enfant et l'adolescent montraient une hétérogénéité de la réponse thérapeutique, dans des cas étudiés eux-mêmes hétérogènes dans leur caractérisation nosographique, aujourd'hui caduque au regard des classifications nosographiques actuelles. De plus, les évaluations d'efficacité étaient de type descriptif, et ne répondaient pas aux critères d'efficacité actuels fondés sur des échelles d'évaluation validées.

Les troubles psychopathologiques chez l'enfant et l'adolescent sont aujourd'hui définis comme appartenant aux catégories diagnostiques suivantes, selon une approche multiaxiale intégrant les troubles répertoriés à la fois dans le CIM-10 (10^{ème} édition du «International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems», ICD-10, Classification of Mental and Behavioral Disorders : diagnostic criteria for research, World Health Organization, 1993 revised 1997, dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, American Psychiatric Association, 2004) et la CFTMEA-R, Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (Mises, Quemada, CFTMEA R 2000, CTNERHI, Paris 2002 ; C. Bursztejn, P. Jeammet. Autisme et psychoses de l'enfant dans la CFTMEA R-2000- Autism and children psychoses in the CFTMEA R- 2000, Annales médico-psychologiques, Vol 160, numéro 3, 216-219, 2002). Des correspondances ont été établies entre ces classifications. Elles recouvrent d'une manière générale les cadres nosographiques suivants :

- les troubles envahissants du développement,
- les troubles désintégratifs de l'enfant et de l'adolescent,
- les psychoses précoces déficitaires,
- les dysharmonies psychotiques,
- les troubles envahissants du développement non spécifiés,
- les autismes,

- les troubles de l'humeur à forme atypique.

L'origine de l'activité clinique singulière de la carpipramine est mal connue, si bien qu'il est impossible d'associer ses propriétés pharmacologiques avec une efficacité particulière vis-à-vis de symptômes, ou bien dans une catégorie nosographique. La variabilité et l'imprédictibilité de la réponse thérapeutique, telles que rapportées dans les études antérieures, limite aujourd'hui l'usage clinique de la carpipramine.

Si la pharmacologie de la carpipramine est si mal connue, notamment en termes d'interactions avec les récepteurs cérébraux, c'est qu'elle a été établie bien avant l'avènement de la biologie moléculaire dans le domaine et la découverte à partir du milieu des années 80 de l'existence de nombreux récepteurs pour les neuromédiateurs noradrénaline, sérotonine et dopamine. Cette pharmacologie a été depuis étudiée de manière très occasionnelle. La carpipramine est connue comme antagoniste des récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine (Sechter D, and Lõo H (1990) 5 HT₂ antagonists and carpipramine. Rev. Prat. 40(25):2363-2365), et comme antagoniste des récepteurs D₂ et D₃ de la dopamine (Sokoloff P, Andrieux M, Besançon R, Pilon C, Martres MP, Giros B, Schwartz JC (1992) Pharmacology of human dopamine D₃ receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D₂ receptor. Eur. J. Pharmacol. 225(4):331-337). La carpipramine est aussi un antagoniste des récepteurs alpha₁ et alpha₂ adrénergiques (Setoguchi M, Sakamori M, Takehara S, Fukuda T (1985) Effects of iminodibenzyl antipsychotic drugs on cerebral dopamine and alpha-adrenergic receptors. Eur. J. Pharmacol. 112(3):313-322).

Les récepteurs alpha₂ adrénergiques, qui jouent un rôle critique dans la régulation de l'activité neuronale et de la libération des neurotransmetteurs (Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble JP (1993) Pharmacologic and therapeutic applications of alpha₂-adrenoceptor subtypes. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33:243-79), sont constitués de trois sous-types génétiquement et fonctionnellement distincts : alpha_{2A},

alpha2B et alpha2C. Le sous-type alpha2A est le plus abondant des 3 sous-types et est largement distribué dans tout l'organisme, y compris dans le cerveau où il est présent en particulier sur les neurones noradrénergiques pour contrôler la libération de noradrénaline. Dans le cerveau, la présence du sous-type alpha2B est restreinte au thalamus et très limitée en niveau de l'expression, comparé à celui d'organes périphériques comme le rein. La distribution du récepteur alpha2C dans le système nerveux central est trouvée principalement dans des zones telles que le tubercule olfactif, le striatum et l'hippocampe, le locus coeruleus et d'autres régions du cerveau contenant les corps cellulaires des neurones noradrénergiques, et dans les centres dopaminergiques du mésencéphale, comme la substance noire et la zone tegmentale ventrale.

Les récepteurs alpha2 adrénergiques modulent les fonctions du système nerveux central, telles que le tonus sympathique, la vigilance, l'attention et la réactivité vis à vis d'un environnement de stress. En absence de sondes pharmacologiques spécifiques des sous-types de récepteurs alpha2 adrénergiques, une vision de leurs rôles est venue du développement et de l'utilisation de souris génétiquement modifiées, soit par inactivation, par mutation ciblée ou par surexpression de leurs gènes.

Des études comparatives avec ces souris transgéniques ont montré que le sous-type alpha2A est le médiateur principal de la plupart des effets induits par des agonistes alpha2 adrénergiques non sélectifs des sous-types, tels que la sédation, l'analgésie, l'hypothermie, l'inhibition sympathique et la réduction de la pression artérielle. Des tests neuropsychopharmacologiques chez les souris KO (« knock out ») ou sur-exprimant le sous-type alpha2C montrent que le sous-type alpha2C adrénergique a un rôle distinct inhibiteur dans le développement des informations sensorielles, et dans le contrôle des activités cognitives, motrices, émotionnelles ou reliées au stress du système nerveux central (Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A (2001) Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a

neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. Life Sci. 68(19-20):2277-2285).

Le sous-type alpha2C est exprimé dans les zones qui sont impliquées dans la mémoire et autres fonctions cognitives, engagées par des boucles de rétroaction fronto-striato-thalamiques. Les souris transgéniques sur-exprimant le sous-type alpha2C sont moins performantes dans les tests de mémoire spatiale ou non spatiale de la «piscine de Morris» (Morris R (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J. Neurosci. Methods 11(1):47-60), le traitement par un antagoniste alpha2 non sélectif d'un sous-type rétablit un phénotype normal chez ces souris. Il a donc été proposé que les antagonistes sélectifs du sous-type alpha2C pourraient moduler le fonctionnement de la boucle de rétroaction fronto-striato-thalamique de manière plus efficace que les antagonistes alpha2 non sélectif du sous-type alpha2C.

Il est bien établi que les antagonistes alpha2 non-préférentiels d'un sous-type, comme le dexefaroxan, facilitent la libération *in vivo* de neurotransmetteurs qui sont impliqués dans l'apprentissage et la mémoire, y compris l'acétylcholine, la noradrénaline et la dopamine corticale (Marien M, Colpaert FC, Rosenquist AC (2004) Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. Brain Res. Brain Res. Rev. 45(1):38-78). Une contribution spécifique du sous-type alpha2C dans ces effets restait à démontrer expérimentalement, notamment avec une sonde pharmacologique spécifique.

Les inventeurs ont réévalué la pharmacologie de la carpipramine vis-à-vis de différents sous-types de récepteurs pour les neuromédiateurs noradrénaline, dopamine et sérotonine. De manière inattendue, ils ont trouvé que les récepteurs pour lesquels la carpipramine avait le plus d'affinité étaient les sous-types de récepteurs noradrénergiques alpha2B et alpha2C (Exemple 1). Compte-tenu du rôle présumé du sous-type alpha2C décrit ci-dessus, ils en déduisent que la carpipramine tire son activité clinique de son activité particulière pour le sous-type alpha2C.

Pour confirmer le rôle du blocage du sous-type alpha2C dans le spectre d'activité de la carpipramine, le composé F17334, un antagoniste adrénergique préférentiel du sous-type alpha2C (Exemple 2), a été évalué dans divers tests pharmacologiques. Le blocage du sous-type alpha2C par le F17334 a les conséquences suivantes chez le rat ou la souris :

- une augmentation du métabolisme de la noradrénaline dans le cortex préfrontal et les régions limbiques du cerveau de la souris, et dans une moindre mesure, du métabolisme de la dopamine, alors que celui de la sérotonine reste inchangé ou légèrement augmenté à la plus forte dose. De manière remarquable, la carpipramine présente un profil pharmacologique très similaire à celui du F17334 vis-à-vis des changements des métabolites de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, surtout dans les régions limbiques (Exemple 3) ;
- une réversion du déficit cognitif induit par des faibles chocs électriques dans le test d'évitement passif chez le rat (Exemple 4) ;
- une réversion du déficit cognitif induit par la scopolamine chez le rat (Exemple 5) ;
- une augmentation des performances cognitives dans le test de la «piscine de Morris» chez le rat, qui fait appel à la fois à la mémoire spatiale et aux fonctions exécutives (Exemple 6) ;
- enfin une inhibition des vocalisations ultrasonores conditionnées, un effet prédictif d'une activité anti-stress chez le rat (Exemple 7).

Les inventeurs en déduisent que la carpipramine, du fait de ces propriétés de blocage préférentiel du sous-type alpha2C, possède une activité procognitive et anti-stress pouvant améliorer l'apprentissage.

La présente invention concerne donc une sélection de patients et leur traitement par la carpipramine, suivant des critères en rapport avec la propriété de la carpipramine de bloquer préférentiellement le sous-type alpha2C, qui peut servir, d'une part à caractériser les patients qui peuvent

bénéficier du traitement par la carpipramine, et d'autre part à exclure ceux qui présentent des troubles ne pouvant pas être améliorés par la carpipramine.

Dans le contexte de l'invention, le terme traitement, comme
5 utilisé ici, signifie empêcher ou inhiber la survenue ou la progression, ou inverser la progression de l'affection à laquelle le terme s'applique, ou bien d'un ou de plusieurs symptômes de cette affection.

Selon l'invention, le terme patient se réfère à un humain
10 d'un âge compris entre 3 et 30 ans susceptible d'être affecté par un trouble psychiatrique ou neuro-développemental.

Dans le contexte de l'invention, les affections appartiennent au spectre des troubles psychiatriques ou des troubles envahissants du développement de l'enfant et de
15 l'adolescent énoncés précédemment, les patients sont sélectionnés selon qu'ils présentent des troubles de l'apprentissage ou de la socialisation.

Plus spécifiquement selon l'invention, les patients à traiter par la carpipramine ont des troubles des conduites
20 cognitives et de la motivation, en relation avec la communication et le contact avec autrui, mais aussi les différents domaines de l'acquisition et du comportement social.

L'invention concerne la possibilité d'améliorer ou compenser le déficit cognitif dans les diverses fonctions qui
25 sous-tendent les relations sociales, les activités imaginatives, l'expression des émotions, les capacités cognitives, perceptives ou motrices. Le trouble global des modalités de relation du sujet jeune avec autrui et le monde environnant s'accompagne de difficultés caractéristiques du comportement, communes aux
30 pathologies de la sphère psychotique et non psychotique de type développemental et qui peuvent ainsi se spécifier dans une approche dimensionnelle :

- une perturbation des interactions sociales (rareté des actes intentionnels d'échange avec les autres ;
- 35 - un retrait et un comportement de solitude, passivité dans l'interaction ;

- une perturbation des communications verbales et non verbales ;
 - une attitude catatonique ;
 - une inhibition anxieuse avec ou sans tableau
- 5 psychotique associé et des troubles fonctionnels associés de l'alimentation ou du sommeil ;
- une manifestation d'angoisse qui majore les problèmes de contact et de communication.

Puisque la cognition et l'apprentissage correspondent à la

10 gestion des processus de traitement de l'information, d'acquisition et de représentation des connaissances mais aussi des croyances, de résolution des problèmes et de planification de l'action, les inventeurs postulent qu'un traitement avec des propriétés désinhibitrices vis-à-vis du stress et agissant sur

15 les capacités d'attention et de motivation, puisse avoir un effet bénéfique seulement chez les patients qui présentent un déficit de la cognition sociale, mais aussi un affaiblissement, voire une abolition des fonctions exécutives et la "cohérence centrale" (Weak central cohérence) dans les situations cliniques

20 sus-mentionnées. Par son activité pharmacologique à composante alpha2C, jusqu'ici inconnue, la carpipramine possède des propriétés cliniques et des indications originales susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique en favorisant notamment le «réaménagement névrotique» dans l'asthénie, les réductions

25 d'activité, l'hyperémotivité, l'hypovigilance associées aux troubles psychotiques et développementaux de l'enfant et de l'adolescent. Par la sélection des patients opérée spécifiquement sur la base des propriétés cliniques attendues de la composante alpha2C, l'efficacité du traitement par la

30 carpipramine est améliorée par rapport à son utilisation clinique antérieure sans la sélection des patients. Dans les études antérieures, les patients traités par la carpipramine avaient un spectre large et hétérogène de symptômes incluant ceux non liés à un dysfonctionnement susceptible d'être amélioré

35 par le blocage du sous-type alpha2C, ce qui explique la réponse thérapeutique variable observée alors.

Selon l'invention, les patients qui sont exclus pour un traitement par la carpipramine sont ceux qui souffrent de troubles délirants, hallucinatoires, d'agressivité et d'automutilation, pour lesquels d'autres traitements existent, par exemple par la rispéridone (Risperdal®). Sont aussi exclus les patients présentant des troubles classés par le DSM-IV-TR comme caractérisés par une hyperactivité ou bien un déficit cognitif ou sensoriel profond, pouvant être associé à un trouble neurologique de type encéphalopathique néonatal ou évolutif non congénital, ou encore à une épilepsie partielle ou généralisée.

Encore selon l'invention, la carpipramine est utilisée dans ces situations cliniques, sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les sels inorganiques d'addition d'acides non-toxiques pour le patient auquel ils sont administrés. Le terme « Pharmaceutiquement acceptable » se réfère à des entités moléculaires et des compositions qui ne produisent aucun effet adverse, allergique ou autre réaction indésirable quand elles sont administrées à un animal ou un humain. Des exemples de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables incluent le bromohydrate, le chlorhydrate, le sulfate, le bisulfate, le phosphate, le nitrate, l'acétate, l'oxalate, le valérate, l'oléate, le palmitate, le stéarate, le laurate, le borate, le benzoate, le lactate, le phosphate, le tosylate, le citrate, le maléate, le fumarate, le succinate, le tartrate, les sels de naphthylate, et les semblables. (Voir, par exemple S.M. Berge, et al., (1977) « les sels pharmaceutiques, » J. Pharm. Sci., 66:1-19).

La carpipramine est administrée soit seule, soit dans des compositions pharmaceutiques pouvant inclure des excipients pharmaceutiquement acceptables. Quand utilisé ici, le terme excipient pharmaceutiquement acceptable inclut tout diluant, adjuvant ou excipient, tels que des agents préservatifs, des agents de remplissage, des agents désintégrant, mouillant, émulsifiant, dispersant, antibactérien ou antifongique, ou bien encore des agents qui permettent de modifier l'absorption et la

résorption intestinale et digestive. L'utilisation de ces milieux ou vecteurs est bien connue de l'homme du métier.

Les compositions pharmaceutiques contenant la carpipramine selon l'invention peuvent être administrées par voie orale, parentérale, nasale ou rectale. Préférentiellement, la carpipramine sera administrée par la voie orale dans une formulation appropriée. Les formulations qui conviennent pour être administrées oralement à un patient incluent les unités thérapeutiques telles que des capsules, des cachets ou des comprimés, chacune contenant une quantité prédéterminée de carpipramine ; elles incluent également une poudre ou des granules ; ou une solution ou suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non aqueux ; ou une émulsion liquide huile/eau ou eau/huile. Encore préférentiellement, ces compositions pharmaceutiques seront particulièrement adaptées à l'enfant et l'adolescent et se présenteront sous la forme d'une émulsion ou d'une solution buvable, sous forme de sirop ou de solution à diluer dans un verre d'eau.

Les dosages des compositions pharmaceutiques contenant la carpipramine dans les compositions de l'invention sont ajustés afin d'obtenir une quantité de substance active qui est efficace pour obtenir la réponse thérapeutique désirée pour une composition particulière à la méthode d'administration. Le niveau choisi de dosage dépend donc de l'effet thérapeutique désiré, de la voie de l'administration, de la durée désirée du traitement et d'autres facteurs. Il est ajusté en fonction de l'âge et du poids du patient.

Préférentiellement, la carpipramine est administrée dans des compositions pharmaceutiquement acceptables où la dose quotidienne de carpipramine, exprimée en base, est comprise entre 5 à 200 mg, prise en une seule ou plusieurs fois par jour.

Exemple 1

La carpipramine a été évaluée dans une série de tests de liaison de ligands radioactifs à des récepteurs et sous-types de récepteurs humains recombinants, exprimés par des membranes de cellules cultivées. Les méthodes employées ont été décrites dans Newman-Tancredi A, Assié MB, Martel JC, Cosi C, Slot LB, Palmier C, Raully-Lestienne I, Colpaert F, Vacher B, Cussac D (2007) F15063, a potential antipsychotic with D2/D3 antagonist, 5-HT1A agonist and D4 partial agonist properties. I. In vitro receptor affinity and efficacy profile. Br. J. Pharmacol. 151(2):237-252. La constante d'inhibition (K_i) pour chacun des récepteurs a été mesurée et est rapportée dans le tableau suivant :

Récepteur	K_i (nM)	Récepteur	K_i (nM)
5-HT1A	1072	alpha1B	7.9
5HT1B	1514	alpha2A	33.9
5-HT2A	2.09	alpha2B	0.63
5-HT2B	3.02	alpha2C	1.86
5-HT2C	17.0	H1	89.3
D1	61.7		
D2	18.6		
D3	8.91		
D4	77.6		

Les courbes d'inhibition de la liaison, respectivement aux sous-types de récepteurs alpha2A, alpha2B et alpha2C, en fonction de la concentration de carpipramine, sont montrées dans la figure 1.

Cette figure 1 montre l'inhibition de la liaison de [3H]RX821002 à des membranes de cellules exprimant les sous-types de récepteurs alpha2A, alpha2B et alpha2C par des concentrations croissantes de carpipramine. Le radioligand a été utilisé à des concentrations de 2 nM, 10 nM et 4 nM pour les récepteurs alpha 2A, 2B et 2C, respectivement.

Exemple 2

Le F17334, (3-(((2R,11bS)-9-methoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl)methyl)imidazolidine-2,4-dione), a été utilisé comme prototype d'antagoniste sélectif du sous-type alpha2C. Le F17334 est un antagoniste des sous-types de récepteurs alpha2A, alpha2B et alpha2C, avec les affinités suivantes :

Récepteur	Ki (nM)
alpha2A	36 nM
alpha2B	10.8 nM
alpha2C	1.8 nM

La méthode est décrite dans Newman-Tancredi et al., (déjà cité).

10

Exemple 3

Le F17334 ou la carpipramine augmente les taux des métabolites de la noradrénaline (normétanéphrine, NMN) et de la dopamine (acide homovanillique, HVA), mais pas ou très peu celui de la sérotonine (d'acide 5-hydroxyindole acétique, 5-HIAA) dosés ex vivo dans le cortex préfrontal et les régions limbiques (tubercule olfactif + noyau accumbens + septum) de la souris 1 heure après l'administration en doses uniques croissantes (figure 2).

20

La figure 2 montre les variations des taux tissulaires de normétanéphrine (NMN) et d'acide homovanillique, (HVA) et d'acide 5-hydroxyindole acétique, (5-HIAA) dans le cortex préfrontal (PFC) et les régions limbiques (tubercule olfactif + noyau accumbens + septum, Limbic) sous l'influence d'un traitement par le F17334 ou la carpipramine administrés en doses uniques croissantes. Les niveaux dans les groupes traités sont exprimés en pourcentage d'une solution saline (0,9% NaCl) injectée dans un groupe de souris contrôles. * P < 0.05 ; **P < 0.01 versus Les souris contrôles.

30

Méthodes : Les niveaux de la normetanéphrine (NMN) et la 3-methoxytyramine (3-MT) dans les extraits des structures cérébrales, obtenues des rongeurs sacrifiés à la microonde de haute puissance, ont été validés comme des marqueurs de la libération, respectivement, de la noradrenaline et la dopamine (Wood, P.L. and Altar, C.A.: Dopamine release in vivo from nigrostriatal, mesolimbic, and mesocortical neurons: utility of 3-methoxytyramine measurements. Pharmacological Rev. 40, 163-187, 1988 ; Wood, P.L., Kim, H. and Altar, C.A.: In vivo assessment of dopamine and norepinephrine release in rat neocortex: gas chromatography-mass spectrometry measurement of 3-methoxytyramine and normetanephine. J. Neurochem. 48: 574-579, 1987. Wood et Altar, 1986 ; Wood et al, 1987). Le F17334 ou la carpipramine étaient solubilisés par sonication dans l'eau ultra-pure (Direct-Q5), et administrés par voie intraperitonéale (i.p.) chez les souris mâles (NMRI). Les animaux étaient sacrifiés 60 min plus tard à la microonde (4.8 kW, 2450 MHz, 0.8 - 1.0 sec ; Sacron, SAIREM). Les structures cérébrales étaient prélevées, homogénéisées dans une solution d'acide perchlorique, centrifugées et les surnageants analysés directement par HPLC couplé avec détection électrochimique selon la méthode de Cosi et Marien (Cosi C, Marien M. 1998. Decreases in mouse brain NAD⁺ and ATP induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): prevention by the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, benzamide. Brain Res. 809, 58-67). Les niveaux des métabolites dans les groupes traités (n = 6-7 souris par groupe) étaient calculés en pmoles/mg tissu et exprimés en pourcentage des niveaux mesurés dans un groupe « contrôle » (animaux injectés i.p. avec une solution du salin physiologique (0.9% NaCl).

30

Exemple 4

Le test d'évitement passif consiste à faire apprendre à un rat à ne plus entrer dans un compartiment sombre (sa place de préférence naturelle) où il a précédemment reçu un choc électrique (0.8 mA). La réticence de l'animal (le laps du temps, ou la « latence », pour entrer dans le compartiment sombre),

35

mesuré 48 h après son entraînement, est considéré comme une indice de son mémoire explicite-déclarative. La latence augmente en fonction de l'intensité du choc d'entraînement. Un choc de 0.8 mA diminue fortement la latence (augmente la « mémoire »),
5 tandis qu'un faible choc (0.1 mA) n'a aucun effet significatif. Ces 2 conditions donnent la possibilité d'évaluer les propriétés positives (promnésiantes) et négatives (amnésiastes) des composés sur les capacités d'acquisition, de mémorisation et de rappel de l'animal. Lorsque le choc est de faible intensité, la
10 performance est médiocre mais peut être améliorée par des traitements pharmacologiques procognitifs. Le F17334 améliore la performance cognitive de manière dose-dépendante dans ce test (figure 3).

La figure 3 représente le F17334, administré aux doses
15 indiquées, qui augmente la latence à pénétrer dans un compartiment associé au choc électrique. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ versus les animaux contrôles.

Méthode : L'appareillage consiste en un compartiment clair (30 X 30 X 30 cm) connecté à une ouverture (7 X 7 cm) à un
20 compartiment sombre (20 X 20 X 12 cm), équipée d'un plancher en grille métallique. Une lampe (60 W) est positionnée à 60 cm à la verticale du centre du compartiment clair (750 lux). Initialement, le rat est placé dans le compartiment clair et éclairé, qu'il peut explorer pendant 30 sec. L'entrée du
25 compartiment sombre est alors ouverte et quand le rat a posé ses 4 pattes dans ce compartiment, la porte reliant les 2 compartiments est fermée et le rat reçoit un choc électrique de faible intensité (0.1 mA pendant 2 sec). Quarante-huit heures après cette phase d'entraînement, le rat est placé dans le
30 compartiment éclairé et le temps de latence d'entrée dans le compartiment sombre est mesuré automatiquement. Le F17334 a été administré par voie i.p. immédiatement après l'entraînement initial.

Exemple 5

Le dispositif est le même que précédemment, mais le choc électrique est de plus forte intensité et le rat reçoit une injection de scopolamine, un antagoniste cholinergique qui
5 provoque une amnésie (Chopin P, Briley M. Effects of four non-cholinergic cognitive enhancers in comparison with tacrine and galanthamine on scopolamine-induced amnesia in rats, Psychopharmacology (Berl), 1992;106:26-30). Le F17334 reverse le
10 déficit cognitif induit par la scopolamine dans le test d'évitement passif (figure 4).

La figure 4 montre que Le F17334 administré aux doses indiquées, augmente la latence à pénétrer dans un compartiment associé au choc électrique. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ versus les animaux contrôles.

15 Méthode : identique au précédent, sauf que le choc électrique est de 0.8 mA pendant 2 sec et que le F17334 et la scopolamine (2.5 mg/kg) ont été administrés respectivement 35 et 30 min par voie i.p. avant le test initial.

20 Exemple 6

Le F17334 augmente la performance cognitive dans le test de la piscine de Morris, faisant appel à la fois à la mémoire spatiale et aux fonctions exécutives (figure 5).

La figure 5 montre que le F17334 augmente le temps passé
25 dans le quadrant où se trouve la plateforme masquée. Le score de 25% du temps passé dans ce quadrant représente le temps théorique que passerait l'animal s'il circulait au hasard dans la piscine. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ par rapport au véhicule. + $P < 0.05$ par rapport au score théorique de 25%.

30 Méthode : la procédure expérimentale chez le rat a été décrite en détail par Chopin et al (Chopin P., Colpaert F.C. and Marien M. Effects of acute and subchronic administration of dexefaroxan, an α_2 -adrenoceptor antagonist, on memory performance in young adult and aged rodents. J. Pharmacol. Exp.
35 Ther. 301: 187-196, 2002). L'expérience se déroule dans une piscine circulaire de 180 cm de diamètre et de 60 cm de hauteur

remplie d'eau (maintenue à $25 \pm 1^\circ\text{C}$) jusqu'à une hauteur de 30 cm. Quatre points cardinaux situés sur le bord de la piscine délimitent 4 quadrants virtuels (Q1, Q2, Q3, Q4). Une plate-forme d'un diamètre de 10 cm et d'une hauteur de 29 cm occupe
5 une place fixe au centre du quadrant Q4. Située 1 cm au-dessous du niveau de l'eau, la plate-forme n'est pas visible par l'animal. Trois essais groupés sont réalisés par jour. Chaque essai consiste à placer le rat dans l'eau, face à la paroi. Le
10 rat nage alors librement jusqu'à ce qu'il trouve la plate-forme sur laquelle il grimpe rapidement. A chaque essai la position de départ est différente et l'on mesure le temps mis pour atteindre la plate-forme. Si l'animal ne la trouve pas dans un laps de temps de 100 secs, il est alors guidé par l'expérimentateur. L'intervalle de temps entre 2 essais est de 20 secs, temps
15 durant lequel le rat reste sur la plate-forme. Après un nombre prédéterminé de jours d'entraînement, le « test » (un seul essai de 60 secs) est réalisé : la plateforme est retirée et on détermine le % de temps que l'animal passe dans le quadrant Q4 où la plate-forme était initialement située. Les performances
20 des animaux pour trouver l'endroit de la plate-forme sont dépendantes du nombre des jours d'entraînement. Après 3 ou 4 jours d'entraînement, les rats passent dans le quadrant Q4 une proportion de temps bien supérieur au 25% théorique (25% pour chacun des 4 quadrants), démontrant qu'ils ont appris
25 l'emplacement de la plateforme dans ce quadrant. Après seulement 1 ou 2 jours d'entraînement, les animaux passent la même proportion de temps (25 %) dans chaque quadrant, démontrant qu'ils n'ont pas appris la localisation de la plateforme. Dans ces conditions, un effet promnésique des composés (une
30 augmentation de la performance de mémoire spatiale) peut être détecté. Le F17334 a été évalué par administration i.p. une fois à la fin de chaque session journalière, et le test est effectué 24 h plus tard.

Exemple 7

Des stimuli stressants ou douloureux produisent une série de réponses physiologiques et comportementales chez l'animal, qui souvent se manifestent par l'émission de cris de détresse ultrasonores caractéristiques, à 22 KHz. Par exemple, les rats émettent ces ultrasons lorsqu'ils sont confrontés à un choc électrique inévitable. Dans le test, le choc électrique qui est délivré est associé de manière répétée avec un signal lumineux, si bien que l'exposition ultérieure au signal lumineux seul induit l'émission d'ultrasons. Le F17334 diminue très significativement les vocalisations ultrasonores (figure 6), ce qui indique la capacité du produit à exercer une action anti-stress.

La figure 6 montre l'inhibition des vocalisations ultrasonores (VUS) par le F17334, administré par voie i.p. aux doses indiquées en mg/kg. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus les animaux contrôles.

Méthode : La procédure a été réalisée comme décrit en détail par (BARDIN, L., GREGOIRE, S., ALIAGA, M., MALFETES, N., VITTON, O., LADURE, P., NEWMAN-TANCREDI, A. & DEPOORTERE, R. (2010). Comparison of milnacipran, duloxetine and pregabalin in the formalin pain test and in a model of stress-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Neurosci. Res.* 66, 135-140.). Succinctement, les rats ont été entraînés à associer des chocs électriques inévitables (sinusoïdale, 0,4 mA, durée de 1 s) à un stimulus lumineux conditionné. Pendant les sessions de test, les rats ont été injectés i.p. (10 ml / kg) avec le F13987 ou un véhicule, 30 min avant d'être placé dans la cage pour l'enregistrement automatique du nombre de vocalisations ultrasonores (environ 22 kHz) en utilisant le système Ultravox (Noldus, Wageningen, Pays-Bas). Au cours de ces séances d'essais, seul le premier choc a été délivré avec le stimulus conditionnel; par la suite, seul le stimulus conditionnel a été présenté.

Revendications

1. La carpipramine pour son utilisation comme médicament dans le traitement des troubles psychiatriques ou des troubles envahissants du développement, chez des patients présentant des troubles de conduite cognitive et de la motivation en relation avec la communication, le contact avec autrui et les différents domaines de l'acquisition et du comportement social ; à l'exclusion des patients présentant des troubles hallucinatoires et délirants, d'agressivité et d'auto-mutilation, d'hyperactivité, ou bien un déficit cognitif profond ou sensoriel profond, les patients présentant un trouble neurologique de type encéphalopathique néonatal ou évolutif non congénital ou encore une épilepsie partielle ou généralisée.
2. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles envahissant du développement, qu'il soit spécifié ou non spécifié.
3. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles désintégratifs de l'enfant et de l'adolescent.
4. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic de psychose précoce déficitaire.
5. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic de dysharmonies psychotiques.
6. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic d'autisme.
7. La carpipramine pour son utilisation selon la revendication 1 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles de l'humeur à forme atypique.
8. La carpipramine pour son utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 chez des patients âgés de 3 à 18 ans.

9. Compositions pharmaceutiques comprenant au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable et de la carpipramine à titre de principe actif, pour son utilisation en tant que médicament dans le traitement des troubles psychiatriques ou des troubles envahissants du développement, chez des patients présentant des troubles de conduite cognitive et de la motivation en relation avec la communication, le contact avec autrui et les différents domaines de l'acquisition et du comportement social ; à l'exclusion des patients présentant des troubles hallucinatoires et délirants, d'agressivité et d'auto-mutilation, d'hyperactivité, ou bien un déficit cognitif profond ou sensoriel profond, les patients présentant un trouble neurologique de type encéphalopathique néonatal ou évolutif non congénital ou encore une épilepsie partielle ou généralisée.
10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles envahissant du développement, qu'il soit spécifié ou non spécifié.
11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles désintégratifs de l'enfant et de l'adolescent.
12. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic de psychose précoce déficitaire.
13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic de dysharmonies psychotiques.
14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic d'autisme.
15. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 chez des patients ayant reçu le diagnostic de troubles de l'humeur à forme atypique.
16. Compositions pharmaceutiques selon les revendications 9 à 15, caractérisées à ce que le dosage quotidien de la carpipramine est compris entre 5 et 200 mg.

17. Compositions pharmaceutiques selon les revendications 9 à 16, caractérisées en ce qu'elles sont administrées en une prise quotidienne.

1 / 3

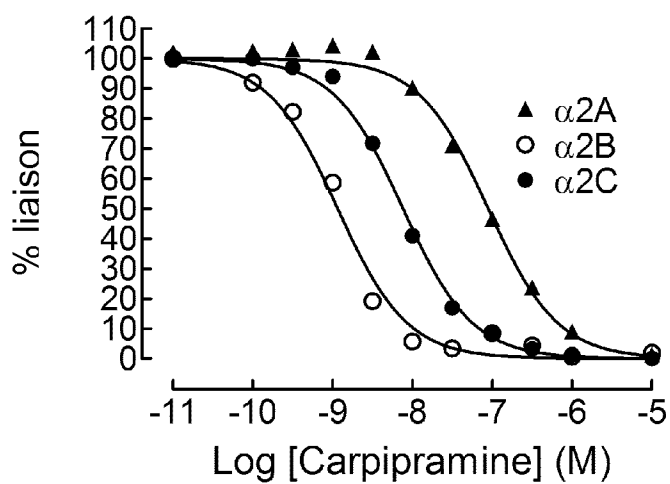


FIGURE 1

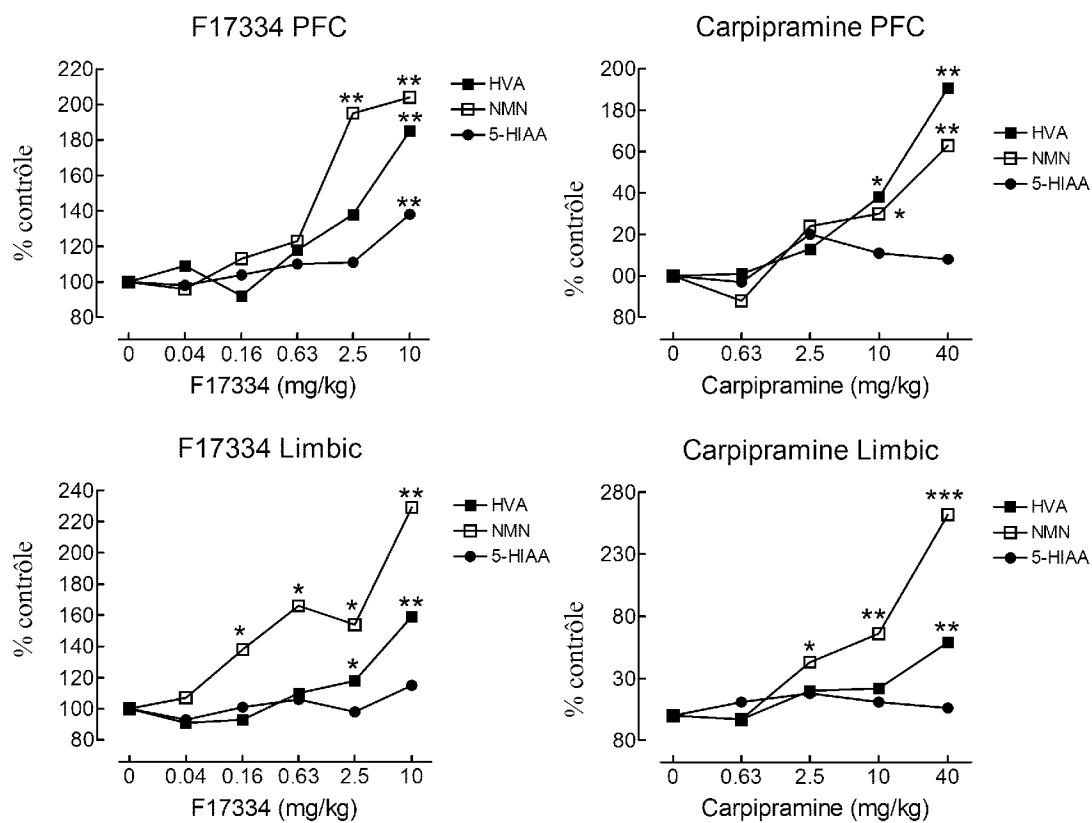
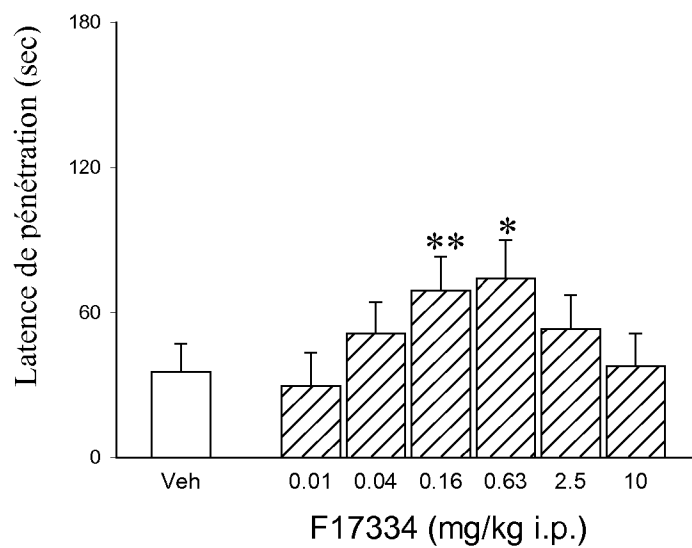
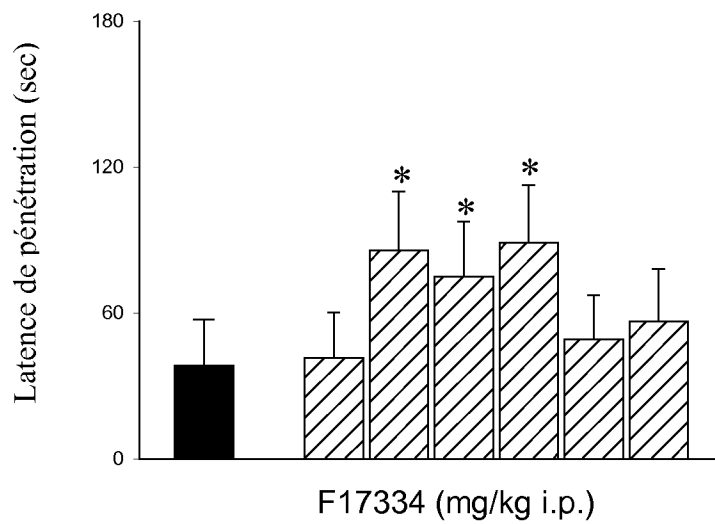


FIGURE 2

2 / 3**FIGURE 3****FIGURE 4**

3 / 3

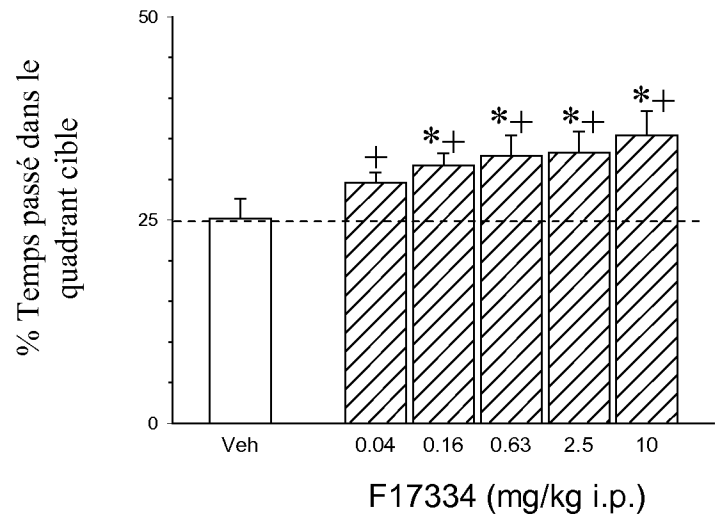


FIGURE 5

F 17334

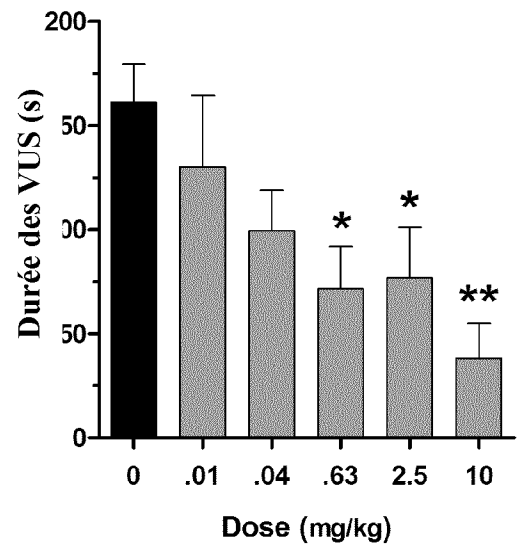


FIGURE 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/060866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/55 A61P25/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRIDON P ET AL: "[Carpipramine in child psychiatry].", L'ENCÉPHALE 1978 LNKD- PUBMED:380972, vol. 4, no. 5 Suppl, 1978, pages 587-594, XP009153770, ISSN: 0013-7006 cited in the application the whole document ----- -/--	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2012

Date of mailing of the international search report

03/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/060866

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DANJOUX J ET AL: "[The effect of an inhibition-counteracting agent in the adolescent].", NEUROPSYCHIATRIE DE L'ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE JUN 1979 LNKD- PUBMED:530420, vol. 27, no. 6, June 1979 (1979-06), pages 293-297, XP009153767, ISSN: 0222-9617 cited in the application the whole document -----	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2012/060866

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/55 A61P25/18 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	TRIDON P ET AL: "[Carpipramine in child psychiatry].", L'ENCÉPHALE 1978 LNKD- PUBMED:380972, vol. 4, no. 5 Suppl, 1978, pages 587-594, XP009153770, ISSN: 0013-7006 cité dans la demande le document en entier ----- -/--	1-17
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
24 juillet 2012	03/08/2012	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Albrecht, Silke

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DANJOUX J ET AL: "[The effect of an inhibition-counteracting agent in the adolescent].", NEUROPSYCHIATRIE DE L'ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE JUN 1979 LNKD-PUBMED:530420, vol. 27, no. 6, juin 1979 (1979-06), pages 293-297, XP009153767, ISSN: 0222-9617 cité dans la demande le document en entier -----	1-17