



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1005178A3

NUMERO DE DEPOT : 08900241

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 18 Mai 1993

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

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 06 Mars 1989 à 11H00 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 : NOUVELLES UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DE L'ACIDE 4-(3-PHOSPHONO-2-PROPENYL)-PIPERAZINE-2-CARBOXYLIQUE.

PRIORITE(S) 11.03.88 GB GBA 8805875 12.08.88 GB GBA 8819192 26.08.88 GB GBA 8820344

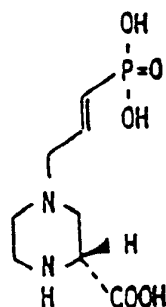
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 18 Mai 1993
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur.

Nouvelles utilisations thérapeutiques de l'acide 4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique

La présente invention a pour objet de nouvelles utilisations thérapeutiques de l'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique de formule I



I

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le composé de formule I et son procédé de préparation sont décrits dans la demande de brevet britannique n° 2201676. Le composé de formule I peut former des sels cationiques et des sels d'addition d'acides. Comme sels cationiques, on peut citer les sels d'ammonium, de sodium, de potassium, de calcium, de pipéridinium, de morpholinium ou de pyrrolidinium. Comme sels d'addition d'acides, on peut citer ceux formés avec l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, méthane-sulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique et trifluoroacétique. De tels sels peuvent être préparés selon les méthodes connues et possèdent la même activité que la base libre. Le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme de sel, peut également former des hydrates. Selon un aspect préféré de l'invention, le composé de formule I est sous forme de monohydrate.

La Demanderesse a maintenant trouvé de façon surprenante que le composé de formule I favorise les interactions sociales et les activités orientées vers l'approche dans l'essai de l'intrus effectué chez les souris [voir A.K. Dixon, Triangle 21, 95-105 (1982) et

A.K. Dixon H.P. Kaesermann: "Ethopharmacology of flight behaviour", dans Ethopharmacology of Agonistic Behaviour in Animals and Humans, Ed. Olivier B. Mos J. Brain PF (1987) Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht 46-79]. Pour cet essai, on utilise des groupes de 8 souris mâles (de souche OF-1, Sandoz Bâle). Toutes les observations sont effectuées sous une lumière rouge. Dans cet essai, le composé de formule I administré par voie orale à une dose comprise entre 0,3 et 3 mg/kg. provoque une augmentation des fréquences et des durées des explorations sociales (ES), neutralisant ainsi le retrait social engendré par cette situation.

En raison de ses effets d'augmentation des interactions sociales, le composé de formule I peut être utilisé en thérapeutique pour le traitement de troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social, essentiellement chez les sujets âgés.

Pour cette indication, la dose quotidienne appropriée sera comprise entre environ 5 et environ 800 mg, administrée en doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour.

L'invention concerne également le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation en thérapeutique dans le traitement de troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique destinée au traitement de troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social et comprenant le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions peuvent être formulées selon les méthodes

habituelles, par exemple sous forme de comprimés ou de solutions.

La Demanderesse a également trouvé de façon surprenante que le composé de formule I augmente le sommeil, par exemple en provoquant et en favorisant le sommeil. Cette activité peut être mise en évidence chez le rat dans l'EEG du sommeil en utilisant par exemple la technique d'enregistrement par câble décrite par H. Kleinlogel et coll., dans *Waking and Sleeping* 4, 77-85 (1980):

L'essai est effectué avec 4 rats mâles (de souche Wistar). On anesthésie les animaux (âgés de 3 à 4 mois) avec du pentobarbital sodique (Nembutal, Abbot, 50 mg/ml) administré par voie intra-péritonéale à une dose de 50 mg/kg dans 1 ml de NaCl à 0,9%. Après suppression du reflex pinéal, on rase la tête des animaux et on y fixe un instrument stéréotactique. Après dégagement de la calotte crânienne, on implante les électrodes, à savoir 2 électrodes d'enregistrement de l'EEG fixées au niveau du cortex frontal (les coordonnées sont latéralement à 2 mm et antérieurement à 2 mm du point bregma), 2 électrodes au niveau du cortex occipital (les coordonnées sont latéralement à 2 mm et antérieurement à 2 mm du point lambda), 1 électrode au niveau du cervelet (latéralement à 0,5 mm et postérieurement à 2 mm du point lambda) et 1 électrode dans les muscles du cou pour obtenir un électromyogramme (EMG). Dans tous les cas, les électrodes sont des vis en laiton argenté ayant une longueur d'enroulement de 2,5 mm, un diamètre d'enroulement de 0,65 mm et une tête d'un diamètre de 1,5 mm. La profondeur d'insertion n'est que de 1 mm. Les diverses électrodes sont ensuite connectées aux aiguilles de la mini-prise à l'aide de fils en argent. Après cette opération, on couvre le crâne, les électrodes et la mini-prise avec

du méthacrylate de méthyle (Paladur, Kulzer, Bad Homburg, République Fédérale d'Allemagne). Après suture de la blessure, on administre au rat par voie sous-cutanée, 0,1 ml de sulfate de streptomycine (690 unités/mg, Sigma AG).

Les enregistrements sont effectués pendant 7 à 8 mois après l'implantation des électrodes. Pendant et hors des enregistrements, les rats sont maintenus dans les mêmes cages. Toutefois, une boîte extérieure supplémentaire est utilisée pour la protection contre les interférences électriques et acoustiques provenant de l'extérieur. Les animaux sont maintenus sous un cycle lumière-obscurité de 24 heures (lumière de 8 à 20 heures) à une température ambiante de $22^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et sous une humidité de 40-70%. La nourriture et l'eau sont disponibles ad libitum. Les enregistrements de l'EEG sont effectués simultanément sur 4 rats à l'aide d'un Minograph EEG à 16 canaux (Siemens-Elema). Pour chaque rat, on enregistre les dérivations monopolaires des cortex frontaux et occipitaux droits ainsi que les EMG des muscles postérieurs. Une dérivation occipitale supplémentaire est filtrée au-dessus de 10 Hz. La transformation de l'EMG est effectuée par un convertisseur fréquence-voltage. 4 jours avant l'administration de la substance, on administre aux rats par voie orale 5 ml/kg d'eau du robinet à l'aide d'une sonde stomacale. Les mêmes rats reçoivent ensuite par voie intragastrique le composé de formule I dans de l'eau distillée tous les 3-4 jours à des doses croissantes. Les solutions sont limpides et sont données environ 15 minutes avant l'enregistrement. Ce dernier est effectué pendant 6 heures (de 9 à 15 heures). En outre, on enregistre sur ordinateur (IBM Personal Computer, XT Model 286) le spectre de puissance de l'EEG et de l'EMG pendant des périodes de 8 secondes consécutives en

utilisant la méthode de Fourier. La résolution initiale est de 0,25 Hz. Immédiatement après l'essai, on réduit les données de l'EEG en bandes de fréquences couvrant une fréquence comprise entre 1 et 32 Hz. On différencie les stades suivants d'éveil et de sommeil à l'aide du spectre de puissance réduite:

- 1) éveil avec EMG actif (E I),
- 2) éveil sans EMG actif (E II),
- 3) sommeil classique I (SC I),
- 4) sommeil classique II (SC II),
- 5) sommeil paradoxal (SP).

Chaque animal sert de contrôle. Le composé de formule I est soumis à l'essai à des doses de 3,2, 10 et 32 mg/kg par voie orale.

Pendant les trois premières heures d'enregistrement, on observe une augmentation significative du sommeil paradoxal après administration du composé par voie orale à la dose de 3,2 mg/kg. Il se produit un déplacement du sommeil classique II au sommeil classique I. L'administration de 10 mg/kg du composé modifie de façon significative tous les stades: les stades E I et SC II sont réduits; les stades E II, SC I et SP sont augmentés.

Au bout de 6 heures d'enregistrement en utilisant une dose de 3,2 mg/kg, tous les stades sont modifiés de façon significative à l'exception du stade E II: les stades E I et SC II sont réduits, les stades SC I et SP sont augmentés. Après administration respectivement de 10 et 32 mg/kg, ces effets sont quantitativement plus prononcés.

Le composé de formule I peut donc être utilisé en thérapeutique pour le traitement des troubles du sommeil.

Pour cette indication, la dose quotidienne appropriée est comprise entre environ 5 et environ 800 mg, administrée avantageusement peu avant le coucher.

La présente invention concerne donc le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement des troubles du sommeil.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique destinée au traitement des troubles du sommeil et comprenant le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions peuvent être formulées selon les méthodes habituelles, par exemple sous forme de comprimés ou de solutions.

Le composé de formule I exerce également une action inhibitrice sur la dépression spaciale (spreading depression) dans le cortex frontal du rat comme il ressort de l'essai effectué selon le protocole décrit par R. Marrannes et coll., dans Brain Research 457 (1988) 226. Dans cet essai, le composé augmente le seuil de dépression spaciale et le temps de propagation et réduit la durée de la dépression spaciale après administration par voie intra-péritonéale à une dose comprise entre 3 et 30 mg/kg.

Le composé de formule I peut donc être utilisé en thérapeutique pour le traitement de la migraine, par exemple de la migraine classique.

Pour cette indication la dose appropriée sera comprise entre environ 5 et environ 800 mg, administrée par exemple en doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour.

La présente invention concerne donc le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous

forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement de la migraine.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique destinée au traitement de la migraine et comprenant le composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions peuvent être formulées selon les méthodes habituelles, par exemple sous forme de comprimés ou de solutions.

Le composé de formule I peut être administré par n'importe quelle voie habituelle, en particulier par voie entérale, de préférence par voie orale, par exemple sous forme de comprimés ou de gélules, ou par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions ou de suspensions injectables.

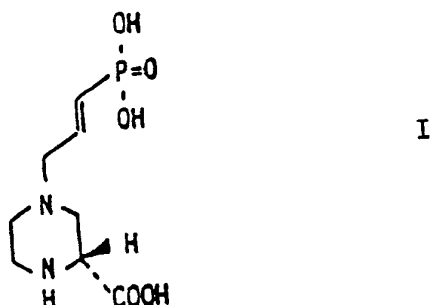
Chaque dose unitaire contient d'environ 0,25 à environ 400 mg de composé de formule I ou d'un hydrate ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon les méthodes habituelles.

L'invention concerne également l'utilisation du composé de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social, des troubles du sommeil ou de la migraine.

REVENDEICATIONS

1. L'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique de formule I



sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, ou sous forme d'un hydrate de la base libre ou du sel, pour l'utilisation en thérapeutique dans le traitement des troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social, des troubles du sommeil ou de la migraine.

2. L'utilisation de l'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate de la base libre ou du sel, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou un retrait social, des troubles du sommeil ou de la migraine.

3. Une composition pharmaceutique destinée au traitement des troubles caractérisés par une pulsion psycho-motrice réduite et/ou par un retrait social, caractérisée en ce qu'elle comprend l'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate de la base libre ou du sel.

4. Une composition pharmaceutique destinée au traitement des troubles du sommeil, caractérisée en ce qu'elle comprend l'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate de la base libre ou du sel.

5. Une composition pharmaceutique destinée au traitement de la migraine, caractérisée en ce qu'elle comprend l'acide [R-(E)]-4-(3-phosphono-2-propényl)-pipérazine-2-carboxylique sous forme de base libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou sous forme d'un hydrate de la base libre ou du sel.



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 8900241
BO 1504

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Y	PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY & BEHAVIOR, vol. 27, no. 3, 1987, pages 553-557; C.A. BOAST et al.: "Characterization of motor activity patterns induced by N-methyl-D-aspartate antagonists in gerbils" * Page 556 * ---	1-5	A 61 K 31/675
Y	NEUROL. NEUROBIOL., vol. 24, no.: "Excitatory amino acid transmission", 1987, pages 213-216, Alan R. Liss, Inc.; D.A. BENNETT et al.: "Antagonists at the N-methyl-D-aspartate receptor produce anticonflict effects" * Page 214 * ---	1-5	
Y	BRAIN RESEARCH, vol. 435, 1987, pages 371-376, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); K.A. O'NEILL et al.: "Unique behavioral effects of the NMDA antagonist, CPP, upon injection into the medial pre-frontal cortex of rats" * Page 371, colonne de droite, lignes 14-19; page 373, colonne de droite, lignes 8-11 * ---	1-5	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
X, P D	GB-A-2 201 676 (SANDOZ) * En entier * ---	1,3-5	A 61 K
A	GB-A-2 157 685 (NET. RES. DEV. CORP.) * Pages 8-9; revendications * -----	1-5	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
02-09-1992		GERLI P.F.M.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
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		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : 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 :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

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:

ETENDUE DE LA RECHERCHE

Compte tenu des documents considérés comme pertinents, 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 en premier lieu dans les revendications, à savoir les revendications :

Les éléments figurant dans les

1. Revendications :

2. Revendications :

3. Revendications :

4. Revendications :

n'ont pas été pris en considération que dans le cadre de la recherche relative aux caractéristiques de l'invention ou de la pluralité d'inventions mentionnée en premier lieu dans les revendications

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8900241
BO 1504

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

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/09/92

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB-A- 2201676	07-09-88	AT-B- 391320	25-09-90
		AU-B- 613009	25-07-91
		AU-A- 1175888	25-08-88
		BE-A- 1002427	05-02-91
		CH-A- 675125	31-08-90
		DE-A- 3804936	01-09-88
		FR-A- 2610932	19-08-88
		JP-A- 63203691	23-08-88
		LU-A- 87129	20-09-88
		NL-A- 8800412	16-09-88
GB-A- 2157685	30-10-85	AU-B- 578675	03-11-88
		AU-A- 4121685	24-10-85
		CA-A- 1248531	10-01-89
		EP-A- 0159889	30-10-85
		JP-A- 60231662	18-11-85