(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 687 575**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **92 02077**

(51) Int Cl[5] : A 61 K 31/495

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 24.02.92.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 27.08.93 Bulletin 93/34.

(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) :** *RHONE-POULENC RORER (S.A.)* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Ballet François et Guittin Pierre.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :**

(54) Application du [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 pour obtenir un médicament anorexigène.

(57) La présente invention concerne l'application du [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 pour obtenir un médicament anorexigène.

FR 2 687 575 - A1

APPLICATION DU [[(FLUORO-4 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1]-3 PROPYL]-2 2H NAPHTO [1,8-cd] ISOTHIAZOLE DIOXYDE-1,1 POUR OBTENIR UN MEDICAMENT ANOREXIGENE

La présente invention concerne l'application du [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et ses sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament anorexigène notamment pour le traitement de l'obésité.

Le [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 est un antagoniste 5-HT_2 sélectif (J. Med. Chem., 34, 8, 2477 (1991) et brevet EP 350403).

Il est connu que la sérotonine ou hydroxy-5 tryptamine administrée périphériquement diminue la prise alimentaire chez le rat (POLLOCK et coll., Pharmacol. Biochem. Behav., 15, 179 (1981)).

Par ailleurs, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la Sertraline et les agonistes 5-HT_2 comme le DOI ((diméthoxy-2,5 iodo-4 phényl)-1 amino-2 propane) sont anorexigènes (SIMANSKY et Coll., Brain Res. Bull., 25, 953 (1990); L. E. SCHECHTER et coll., Psychopharmacology, 94, 342 (1988)).

En outre les antagonistes 5-HT_2 tels que la Kétansérine et le LY 53857 bloquent l'action anorexigène de l'agoniste 5-HT_2 le DOI et la Kétansérine antagonise également la réduction de prise alimentaire produite par la Quinazine (L. E. SCHECHTER et coll., Psychopharmacology, 94, 342 (1988); G. HEWSON et coll., Br. J. Pharmacol., 95, 598 (1988)).

Il a maintenant été trouvé de manière surprenante que le [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 diminue la prise alimentaire chez les mammifères, en particulier chez l'homme, et conduit à une diminution du poids corporel.

L'effet sur la consommation alimentaire a été étudiée chez le rat et chez le chien. Les résultats obtenus sont les suivants :

Etudes chez le rat

13 semaines

Conditions :

Administration orale quotidienne par gavage de 5 ml/kg/jour soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose et 0,5% de Tween 80 (polysorbate 80) pour les groupes témoins, soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose, 0,5% de Tween 80 et 30 ou 100 mg de [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 pour les groupes traités.

Le groupe témoin comprend 25 rats de chaque sexe et les groupes traités 20 rats de chaque sexe.

Pendant les 13 semaines de l'étude, les 6 groupes d'animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture (Purina Rodent Chow 5002 en poudre ou en pellets).

La consommation alimentaire est déterminée tous les jours pendant 13 semaines. Une valeur moyenne hebdomadaire est ensuite calculée. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau I.

La consommation alimentaire est nettement diminuée pour le groupe traité à 100 mg/kg/jour.

Par ailleurs, une diminution de gain de poids est observée dès 30 mg/kg/jour et est très significative à 100 mg/kg/jour. Ces résultats sont mentionnés dans le tableau II.

TABLEAU I

CONSOMMATION ALIMENTAIRE RAT

valeur moyenne en grammes pour une journée calculée sur une semaine pendant 13 semaines					
rats mâles				rats femelles	
témoins	animaux traités		semaines	témoins	animaux traités
	30mg/kg	100mg/kg			30mg/kg 100mg/kg
177,3	173,7	157,9	1	122,2	122,9 115,9
189,1	188,3	169,3	2	130,6	128,9 119,9
196,7	196,3	179,0	3	133,6	134,2 128,4
212,4	211,0	198,2	4	143,2	140,0 135,4
207,1	205,1	188,4	5	144,1	139,8 134,3
190,8	187,8	184,8	6	137,9	134,6 134,8
196,6	197,9	190,6	7	134,2	132,9 137,9
202,0	204,6	190,6	8	141,6	142,0 136,0
205,5	200,7	187,6	9	142,5	143,2 137,4
206,6	207,2	192,8	10	147,7	141,8 135,3
200,8	206,5	187,9	11	148,2	143,7 137,1
204,1	208,6	190,7	12	147,0	141,8 138,6
177,6	173,0	172,6	13	127,0	122,8 127,8

TABLEAU II

RATS		
GROUPES	GAIN DE POIDS MOYEN EN GRAMMES AU BOUT DE 13 SEMAINES DE TRAITEMENT	
	RATS MALES	RATS FEMELLES
TEMOINS	325,7±46,86	131,0±26,88
ANIMAUX TRAITES		
30mg/kg/jour	291,6±25,69	108,1±15,18
100mg/kg/jour	242,8±27,34	106,5±18,16

25 semaines

Conditions :

Administration orale quotidienne par gavage de 5 ml/kg/jour soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose et 0,5% de Tween 80 (polysorbate 80) pour les groupes témoins, soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose, 0,5% de Tween 80 et 10, 30 ou 100 mg de [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 pour les groupes traités.

Chaque groupe comprend 20 rats de chaque sexe.

Pendant les 25 semaines de l'étude, les 8 groupes d'animaux ont libre accès à l'eau et à la nourriture (Purina Rodent Chow 5002 en poudre ou en pellets).

La consommation alimentaire est déterminée tous les jours pendant 25 semaines. Dès la semaine 4 de traitement, on observe une diminution statistiquement significative de la consommation alimentaire dès la dose de

10 mg/kg chez les femelles. Cette diminution persiste jusqu'à la fin de la période de traitement.

L'incidence de cette diminution de la consommation alimentaire est exprimée en fonction de la perte de poids par rapport aux témoins dans le tableau III.

TABLEAU III

PERTE DE POIDS % par rapport aux témoins						
rats mâles				rats femelles		
10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	semaines	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
2,7	-3,1	-11,6*	6	-18,0*	-21,1*	-38,9*
3,4	-1,6	-11,4*	10	-20,8*	-24,4*	-34,9*
2,5	-2,6	-11,1*	17	-17,9*	-23,2*	-32,7*
2,4	-2,9	-11,2*	25	-17,5*	-24,9*	-33,9*

* = différence significative ($p<0,05$)

Etude chez le chien

Conditions :

Administration orale quotidienne par gavage de 5 ml/kg/jour soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose et 0,5% de Tween 80 (polysorbate 80) pour les groupes témoins, soit d'une suspension aqueuse contenant 0,5% de méthylcellulose, 0,5% de Tween 80 et 100 mg de [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 pour les groupes traités.

Les groupes témoins et les groupes traités comprennent chacun 3 chiens Beagle de chaque sexe.

Pendant les 13 semaines de l'étude, les 4 groupes d'animaux ont libre accès à l'eau et pendant 1 heure par jour à la nourriture (Purina Dog Chow (400g)).

La consommation alimentaire est déterminée tous les jours pendant 13 semaines. Une valeur moyenne hebdomadaire est ensuite calculée. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau IV.

La consommation alimentaire est significativement diminuée à 100 mg/kg/jour.

Une diminution de gain de poids est également observée. Les résultats sont mentionnés dans le tableau V.

TABLEAU V

CHIENS		
GROUPES	GAIN DE POIDS MOYEN EN KILOGRAMMES AU BOUT DE 13 SEMAINES DE TRAITEMENT	
	CHIENS MALES	CHIENS FEMELLES
TEMOINS	2,64±0,754	1,00±0,464
ANIMAUX TRAITES 100 mg/kg/jour	1,32±0,602	0,20±0,768

TABLEAU IV

CONSOMMATION ALIMENTAIRE CHIEN

valeur moyenne en grammes pour une journée calculée sur une semaine pendant 13 semaines				
chiens mâles			chiens femelles	
témoins	animaux traités	semaines	témoins	animaux traités
305,0	180,7	1	234,5	210,1
295,7	225,4	2	239,4	208,4
292,2	265,5	3	253,0	227,8
314,4	263,1	4	259,6	223,1
326,9	269,5	5	270,0	258,0
334,0	306,8	6	259,1	252,6
360,3	278,3	7	261,3	226,7
314,8	246,2	8	244,8	215,6
345,5	280,3	9	262,9	250,1
328,7	257,6	10	269,1	217,6
325,1	245,1	11	262,7	217,3
308,7	259,0	12	248,7	236,8
298,8	248,9	13	245,1	219,9

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate.

Les médicaments anorexigènes sont constitués par le [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 ou un sel de ce composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Ces médicaments peuvent être utilisés par voie orale, parentérale ou rectale.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles

végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

En thérapeutique humaine, le [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 ou un sel de ce composé avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, est particulièrement utile comme anorexigène, notamment dans le traitement de l'obésité.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 10 et 100 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 mg à 50 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 ..... 50 mg
- Cellulose ..... 18 mg
- Lactose ..... 55 mg
- Silice colloïdale ..... 1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique ..... 10 mg
- Talc ..... 10 mg
- Stéarate de magnésium ..... 1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 ..... 50 mg
- Lactose ..... 104 mg
- Cellulose ..... 40 mg
- Polyvidone ..... 10 mg
- Carboxyméthylamidon sodique ..... 22 mg
- Talc ..... 10 mg
- Stéarate de magnésium ..... 2 mg
- Silice colloïdale ..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 ..... 10 mg
- Acide benzoïque ..... 80 mg

- Alcool benzylique..... 0,06 cm3
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 cm3
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 cm3
- Eau.....q.s.p. 4 cm3

REVENDICATIONS

1 - Application du [[(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 2H naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et ses sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament anorexigène.

2 - Application selon la revendication 1 pour obtenir un médicament utile pour le traitement de l'obésité.

3 - Application selon l'une des revendications 1 ou 2 pour obtenir un médicament contenant 5 à 50 mg de principe actif.

2687575

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

N° d'enregistrement national
FR 9202077
FA 467380

RAPPORT DE RECHERCHE

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

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP-A-0 350 403 (RHONE-POULENC SANTE) 10 Janvier 1990 * abrégé * * page 7, ligne 60 - page 8, ligne 1 * * page 8, ligne 23; revendications; exemple 1 *	1-3
D,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34, no. 8, 1991, pages 2477 - 2483 J-L. MALLERON ET AL. 'NAPHTOSULTAM DERIVATIVES: A NEW CLASS OF POTENT AND SELECTIVE 5-HT2 ANTAGONISTS' * le document en entier *	1-3

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

A61K

Date d'achèvement de la recherche
06 OCTOBRE 1992

Examinateur
HOFF P.J.L.

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

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)