

(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  
27 septembre 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2007/107663 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/54 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/050939

(22) Date de dépôt international : 16 mars 2007 (16.03.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0602429 20 mars 2006 (20.03.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GAL-  
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR];  
2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BIADATTI,  
Thibaud [FR/FR]; 10 Bis, Chemin du Bois d'Opio,  
F-06650 Opio (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oreal, River  
Plaza - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier - DIPI, F-92665  
Asnieres-Sur-Seine (FR).

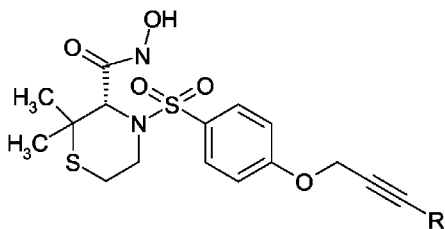
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: USE OF (3S)-N-HYDROXY-4-({4-[(4-HYDROXY-2-BUTYNYL)OXY]PHENYL}SULFONYL)-2,2-DIMETHYL-3-THIOMORPHOLINE CARBOXAMIDE OR (S)-N-HYDROXY-4-(4-BUT-2-YNYLOXY-BENZENE-SULFONYL)-2,2-DIMETHYL-THIOMORPHOLINE-3-CARBOXAMIDE FOR TREATING INFLAMMATORY SKIN PATHOLOGIES

(54) Titre : UTILISATION DU (3S)-N-HYDROXY-4-({4-[(4-HYDROXY-2-BUTYNYL)OXY]PHÉNYL}SULFO-  
NYL)-2,2-DIMÉTHYL-3-THIOMORPHOLINE CARBOXAMIDE OU DU (S)-N-HYDROXY-4-(4-BUT-2-YNY-  
LOXY-BENZENESULFONYL)-2,2-DIMÉTHYL-THIOMORPHOLINE-3-CARBOXAMIDE DANS LE TRAITEMENT DE  
PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CUTANÉES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of a compound of formula (I) wherein R corresponds to a -CH<sub>3</sub> radical or a CH<sub>2</sub>OH radical, or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically acceptable solvate or hydrate thereof, for preparing a medicament for preventing and/or treating inflammatory skin pathologies. The invention more precisely relates to the use of (3S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxy-2-butynyl)oxy]phenyl}sulfonyl)-2,2-dimethyl-3-thiomorpholine carboxamide (or apratastat) or (S)-N-hydroxy-4-(4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl)-2,2-dimethyl-thiomorpholine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically acceptable solvent or hydrate thereof, for preparing a medicament for preventing and/or treating inflammatory skin pathologies.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), dans laquelle R correspond à un radical -CH<sub>3</sub> ou un radical CH<sub>2</sub>OH, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les pathologies inflammatoires cutanées. L'invention concerne plus précisément l'utilisation du (3S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxy-2-butynyl)oxy]phényl}sulfonyl)-2,2-diméthyl-3-thiomorpholine carboxamide (ou Apratastat) ou du (S)-N-Hydroxy-4-(4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl)-2,2-diméthyl-thiomorpholine-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les pathologies inflammatoires cutanées.

WO 2007/107663 A2



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

Utilisation du (3S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxy-2-butynyl)oxy]phényl)sulfonyl)-2,2-diméthyl-3-thiomorpholine carboxamide ou du (S)-N-Hydroxy-4-(4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl) -2,2-diméthyl-thiomorpholine -3-carboxamide dans le traitement de pathologies inflammatoires cutanées.

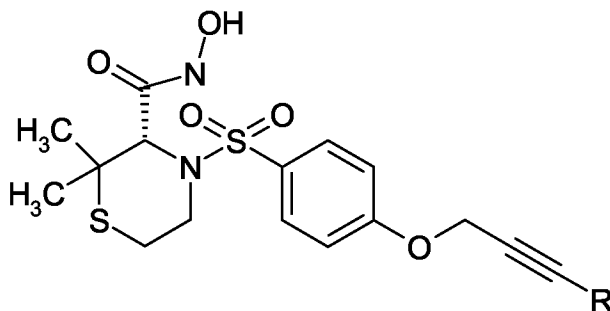
5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter des pathologies inflammatoires cutanées et  
10 préférentiellement l'eczéma ou le psoriasis.

La demande de brevet WO 00/44709 décrit une famille de dérivés d'acide hydroxamique arylsulfonamide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion du TNF- $\alpha$ , qui sont utiles pour le traitement ou la prévention de l'arthrite, de métastases  
15 tumorales, de l'ulcération des tissus, une cicatrisation anormale des plaies, de maladies aprodontales, du rejet de greffe, de la résistance à l'insuline, de maladies des os et du SIDA.

Il a maintenant été trouvé, de façon inattendue, que certains des composés de  
20 cette demande étaient actifs pour prévenir et/ou traiter des pathologies inflammatoires cutanées, et préférentiellement l'eczéma ou le psoriasis.

La présente invention se rapporte donc à l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) suivante:



25

dans laquelle R correspond à un radical  $-CH_3$  ou un radical  $CH_2OH$ , leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement acceptables ou leurs hydrates, pour la préparation d'un médicament destiné à  
30 prévenir et/ou à traiter les pathologies inflammatoires cutanées. Ces pathologies

sont notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale.

- 5 L'invention concerne plus précisément l'utilisation du (3S)-N-hydroxy-4-((4-  
hydroxy-2-butynyl)oxy]phényl)sulfonyl)-2,2-diméthyl-3-thiomorpholine carboxamide  
(ou Apratastat) ou du (S)-N-Hydroxy-4-(4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl) -2,2-  
dimethyl-thiomorpholine-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement  
10 acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, pour la  
préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les pathologies  
inflammatoires cutanées.

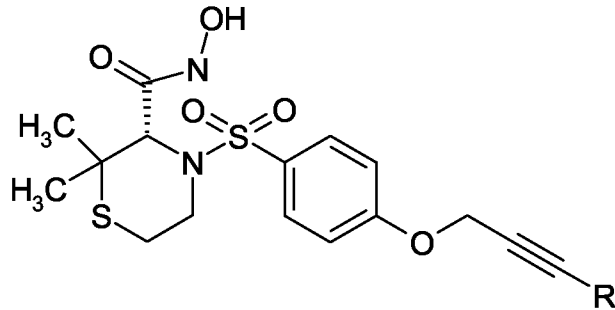
Les sels des composés de formule (I) selon l'invention comprennent des sels  
avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins,  
15 comme les sels de lithium, de sodium, de potassium.

Par hydrate d'un composé de formule (I), on entend la combinaison de ce  
composé avec une ou plusieurs molécules d'eau.

20 Par solvat d'un composé de formule (I), on entend l'association résultant de la  
fixation d'un solvant sur les cristaux de composé de formule (I) formés en présence  
de ce solvant.

Pour leur utilisation en tant que médicament, les composés de formule (I),  
25 leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement  
acceptables ou leurs hydrates, doivent être formulés en composition  
pharmaceutique, de préférence dermatologique.

La présente invention a donc également pour objet des compositions  
30 pharmaceutiques, notamment dermatologiques, comprenant au moins un composé  
choisi parmi les composés de formule (I)



dans laquelle R correspond à un radical -CH<sub>3</sub> ou un radical CH<sub>2</sub>OH, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement acceptables et leurs hydrates, pour le traitement et/ou la prévention des pathologies inflammatoires cutanées, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il soit

5 cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale.

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet des compositions pharmaceutiques, notamment dermatologiques, comprenant au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement acceptables ou leurs hydrates, préférentiellement pour le traitement et/ou la prévention de l'eczéma ou du

15 psoriasis.

De telles compositions peuvent être destinées, et donc adaptées, à une administration par voie orale, topique, entérale, parentérale, oculaire, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou

20 rectale. Le composé de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel, solvat et/ou hydrate, pharmaceutiquement acceptable, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous une forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports ou excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. De préférence, la composition pharmaceutique est

25 conditionnée sous une forme convenant à une administration par voie orale ou topique.

Les compositions selon l'invention comprennent au moins un composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, en quantité suffisante pour obtenir

30

l'effet prophylactique ou thérapeutique souhaité. La posologie utile varie selon l'âge, le sexe et le poids du patient.

5 Le composé de formule (I), ou un de ses sels, solvats ou hydrates sera, de préférence, administré à raison de 0,01 à 100 mg/kg et par jour, avantageusement de 0,01 à 50 mg/kg et par jour. Il est également possible d'administrer de telles doses, en 2 à 4 administrations quotidiennes. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent  
10 également à l'invention.

Les compositions selon l'invention comprennent un support physiologiquement acceptable ou au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, choisi selon la forme pharmaceutique, notamment dermatologique,  
15 souhaitée et le mode d'administration choisi.

Par support physiologiquement acceptable et excipient pharmaceutiquement acceptable, on entend respectivement un support et un excipient compatibles avec la peau, les muqueuses et les phanères.

20 Pour une administration par voie orale, la composition pharmaceutique ou dermatologique, peut se présenter sous la forme de comprimés, de gélules, de dragées, de pilules, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de capsules, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

25 Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Pour obtenir une composition solide pour administration orale, le principe actif pourra être mélangé avec au moins un diluant inerte, tel que le sucrose, le lactose ou l'amidon. En général, d'autres additifs, tel qu'un lubrifiant comme le stéarate de magnésium, pourront être ajoutés. Dans le cas de capsules, comprimés ou pilules  
30 notamment, un tampon pourra être ajouté. Dans le cas des compositions liquides orales, un diluant inerte tel que de l'eau pourra être utilisé.

35 Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se

présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de lotions, de sticks, de shampoings, ou de bases lavantes. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou  
5 nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter sous forme anhydre, sous forme aqueuse ou sous la forme d'une émulsion.

10 Le composé de formule (I), ou un de ses sels, solvats ou hydrates, lorsqu'il est administré par voie orale est administré à raison de 0,01 à 100 mg/kg et par jour, avantageusement de 0,01 à 50 mg/kg.

15 Le composé de formule (I), ou un de ses sels, solvats ou hydrates, lorsqu'il est administré par voie topique est utilisé à une concentration généralement comprise entre 0,001 et 10% en poids, de préférence entre 0,01 et 5% en poids, par rapport au poids total de la composition.

20 On peut également utiliser, pour le traitement d'une pathologie inflammatoire cutanée, et plus particulièrement de l'eczéma ou du psoriasis, au moins un composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de ses solvats pharmaceutiquement acceptables ou hydrates, en association avec un autre principe actif.

25 Les compositions pharmaceutiques et dermatologiques telles que décrites précédemment peuvent donc contenir des additifs inertes, ou même pharmacodynamiquement actifs, ou des combinaisons de ces additifs, et notamment :

- des agents mouillants ;
- 30 - des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- 35 - des agents modificateurs de pression osmotique ;

- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène, la super oxyde dismutase, l'ubiquinol ou certains chélatants de métaux ;
- 5 - des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique ;
- des émollients ;
- des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou l'urée ;
- 10 - des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle ;
- des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines ;
- 15 - des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3 ;
- des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4- benzothiadiazine-1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione) ;
- 20 - des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène ;
- des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés ;
- 25 - des acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides ;
- des rétinoïdes, c'est à dire des ligands des récepteurs RAR ou RXR, naturels ou synthétiques ;
- des ligands des récepteurs VDR ;
- 30 - des corticostéroïdes ou des œstrogènes ;
- des  $\alpha$ -hydroxy acides et des  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, tels que les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, ainsi que leurs sels, amides ou esters, ou des  $\beta$ -hydroxy acides ou leurs dérivés, tels que l'acide salicylique ainsi que ses sels, amides ou esters ;
- 35 - des bloqueurs de canaux ioniques tels que les canaux potassiques ;

- ou encore, plus particulièrement pour les compositions pharmaceutiques, en association avec des médicaments connus pour interférer avec le système immunitaire (par exemple, la cyclosporine, le FK 506, les glucocorticoïdes, les anticorps monoclonaux, les récepteurs solubles, les cytokines ou les facteurs de croissance...).

5

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que l'effet sur le psoriasis ou l'eczéma désiré ne soit pas, ou substantiellement pas altéré par l'addition envisagée.

10

Les composés de formule (I) sont notamment synthétisés comme cela est décrit dans la demande WO00/44709.

L'étude des propriétés du composé de formule (I) a montré que le composé de formule (I), ainsi que ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables ne sont pas toxiques, et sont doués d'une activité antiinflammatoire dans le traitement de l'eczéma et/ou du psoriasis, qui se manifeste aussi bien par voie topique que orale.

20

### EXEMPLE 1 : COMPOSITIONS

#### A- VOIE ORALE

##### Comprimé de 0,2 g

- 25
- Composé de formule (I) 0,001 g
  - Amidon 0,114 g
  - Phosphate bicalcique 0,020 g
  - Silice 0,020 g
  - Lactose 0,030 g

- Talc 0,010 g
- Stéarate de magnésium 0,005 g

## B- VOIE TOPIQUE

5

### (a) Onguent

- Composé de formule (I) 0,30 g
- Vaseline blanche codex qsp 100 g

10

### (b) Lotion

- Composé de formule (I) 0,10 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400) 69,90 g
- 15 - Ethanol à 95% 30,00 g

**EXEMPLE 2 : Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'Apratostat après une application topique unique dans le test de l'œdème de l'oreille de souris induit par le TPA sur les souris Balb/c**

20

### Traitement :

L'œdème est induit par application unique de 20µl de TPA dissous dans l'acétone à 0.01%.

25 Le composé à tester est dilué dans la solution de TPA et appliqué à une concentration de 0.1%, 0.3% et 1%.

Un contrôle positif, le valérate de  $\beta$ -méthasone (VdB) est également testé.

L'épaisseur de l'oreille de souris est mesurée à T+6h.

30 **Résultats :**

Les résultats sont présentés en figure 1.

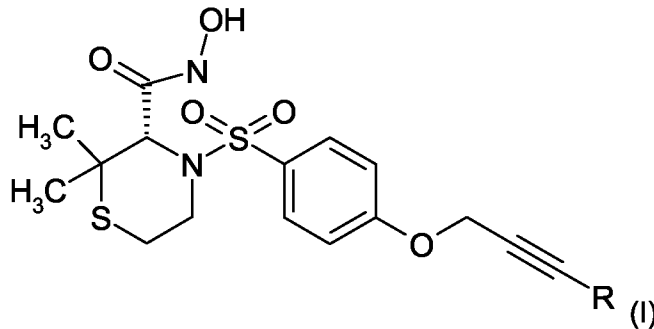
Après une application unique topique du contrôle positif valérate de bétaméthasone (0.01%) dilué dans la solution de TPA, une réduction de l'œdème de l'oreille de 93  
5 %(\*\*\*) est observée.

L'Apratastat a un effet anti-inflammatoire dose-dépendant, et réduit l'œdème de l'oreille induit par le TPA de 25% (NS) (à 0.1%), 47 %(\*\*) (à 0.3%) et 49% (\*\*) (à 1%).

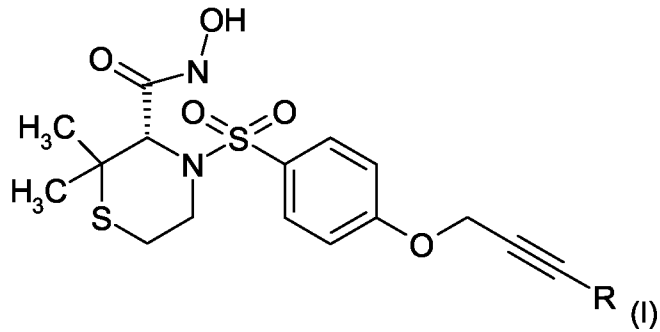
10

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) :



- 5 dans laquelle R correspond à un radical  $-CH_3$  ou un radical  $CH_2OH$ , leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement acceptables et leurs hydrates, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les pathologies inflammatoires cutanées.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est le (3S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxy-2-butynyl)oxy]phényl)sulfonyl)-2,2-diméthyl-3-thiomorpholine carboxamide.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est le (S)-N-Hydroxy-4-(4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl) -2,2-diméthyl-thiomorpholine-3-carboxamide.
- 20 4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les pathologies inflammatoires cutanées sont choisies parmi l'eczéma et le psoriasis.
- 25 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est adapté à une administration orale.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est adapté à une administration topique.
7. Utilisation d'une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé choisi parmi les composés de formule (I) :



- dans laquelle R correspond à un radical -CH<sub>3</sub> ou un radical CH<sub>2</sub>OH, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats pharmaceutiquement acceptables et leurs hydrates, pour préparer un médicament destiné à prévenir
- 5 et/ou traiter les pathologies inflammatoires cutanées choisies parmi l'eczéma et le psoriasis.

1/1

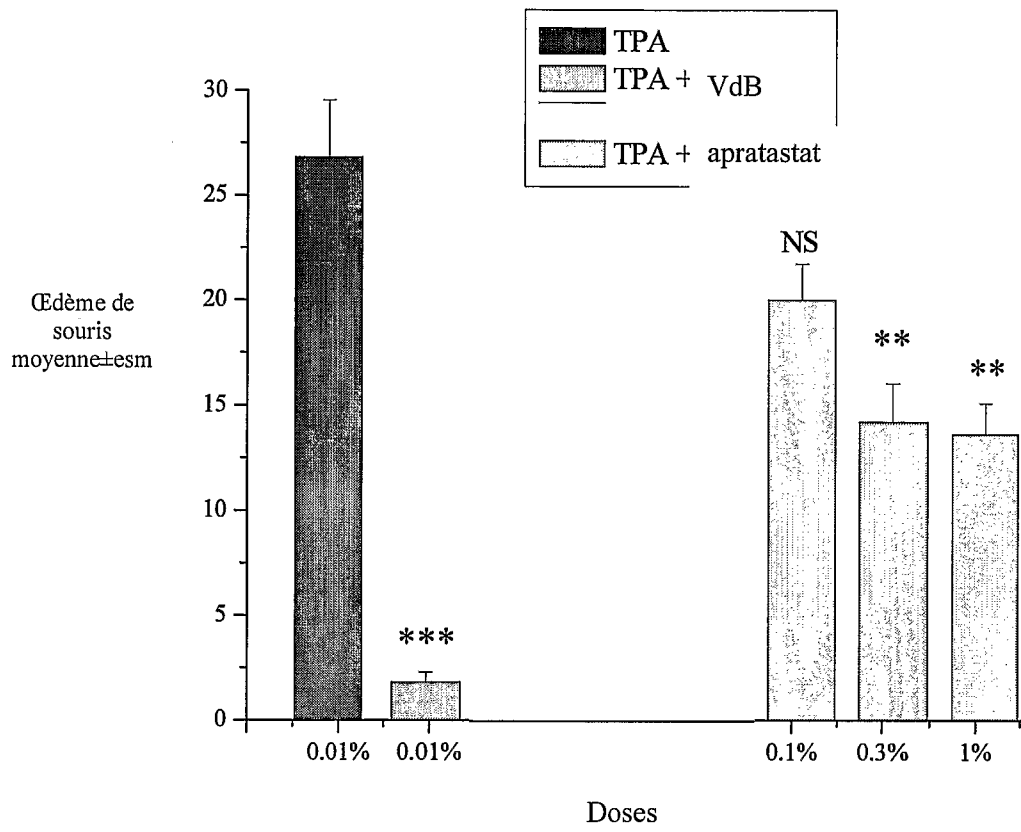


FIGURE 1