

ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE (O.A.P.I.)



(19)

(11)

N°

11411

(51)

Inter. Cl. 7

A61K 31/70

(12) BREVET D'INVENTION

(21) Numéro de dépôt: 1200000144

(22) Date de dépôt: 17.05.2000

(30) Priorité(s): FR
17.11.1997 N° 97/14358

(24) Délivré le: 29.12.2000

(45) Publié le: 20 AVR 2004

(73) Titulaire(s):

Société dite : HOECHST MARION ROUSSEL
1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX (FR)

(72) Inventeur(s): 1- PETIT Francis
111, Rue Jules Ferry
92700 COLOMBES (FR)
2- VACHERON Françoise (FR)

(74) Mandataire: CABINET CAZENAVE
B.P. 500
YAOUNDE - Cameroun

(54) Titre: Utilisation des kétolides pour prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

(57) Abrégé:

L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique des kétolides. L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE

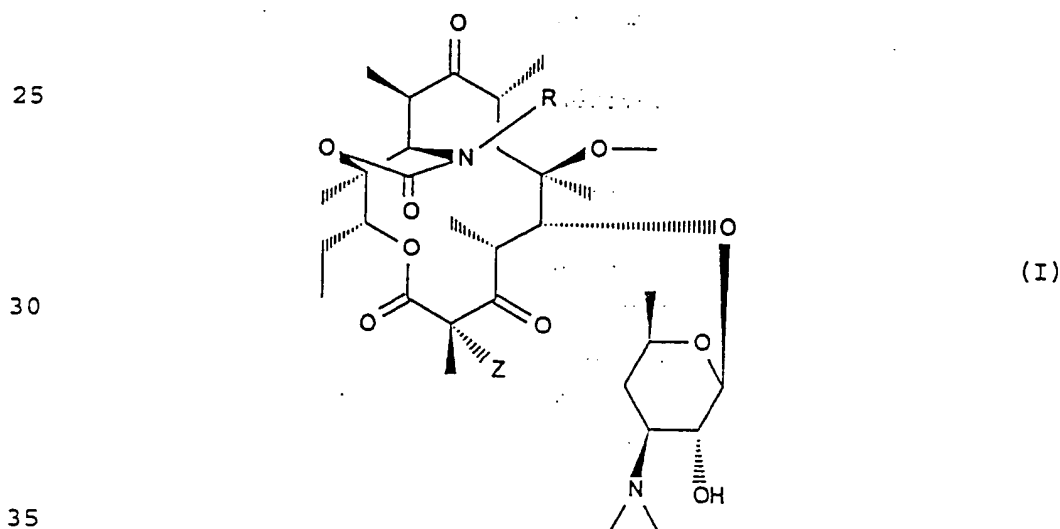
La présente invention concerne une nouvelle application
5 thérapeutique des kétolides.

L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides et
de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la prépara-
tion de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les
complications thrombotiques artérielles liées à l'athéro-
10 sclérose.

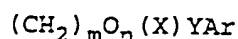
On appelle kétolide les dérivés de l'érythromycine
dépourvues du cladinose en position 3. Ces produits présen-
tent des propriétés antibiotiques (Antimicrobial Agents and
Chemotherapy 1997, Vol. 41, p. 2149 à 2158, ou 1997 vol. 41,
15 p. 454 à 459 ou Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12,
p. 46 à 54.

Les kétolides sont également décrits par exemple dans
les brevets européens 0487411, 596802, 606024, 614905,
676409, 680967, 799833 et la demande de brevet international
20 WO 9825942.

Parmi les kétolides préférés de l'invention, on peut
citer les composés de formule (I):



dans laquelle R représente un radical



dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,

n représente le nombre 0 ou 1,

5 X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 avec a représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$
avec $c = 0$ ou 1, $b + c + d \leq 8$,

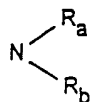
Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

10 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle.

Le radical hétérocyclique substitué ou non peut être le
15 radical thiényl, furyl, pyrôlyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, par exemple, le radical 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl ou isopyrazolyl, un radical pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl ou pyrazinyl, ou encore un radical indolyl benzofurannyl, benzothiazyl ou
20 quinoléinyl.

Ces radicaux ayles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO_2 , les radicaux $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux alkyl, alkényl ou alkynyl,
25 O-alkyl, O-alkényl ou O-alkynyl, S-alkyl, S-alkényl ou S-alkynyl et N-alkyl, N-alkényl ou N-alkynyl, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



, R_a et R_b identiques ou différents, représentant

30 un atome d'hydrogène ou un radical alkyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

O

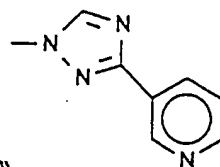
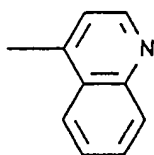
||

-C- R_3 , R_3 représentant un radical alkyl renfermant jusqu'à

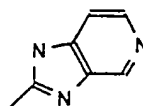
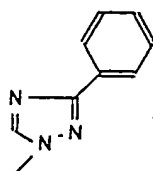
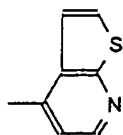
12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-
5 atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres

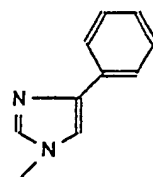
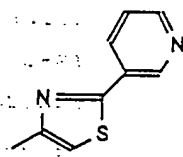
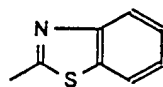
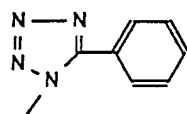
10



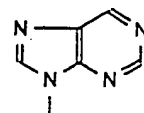
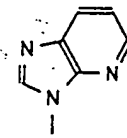
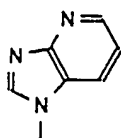
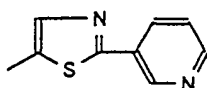
15



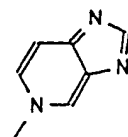
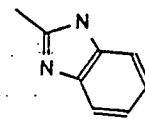
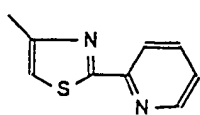
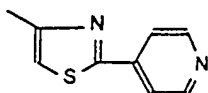
20



25

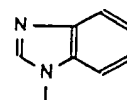
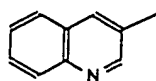
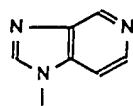


30

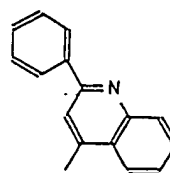
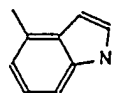
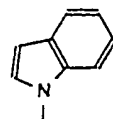


35

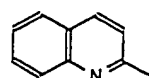
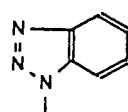
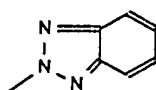
5



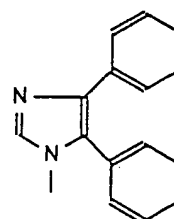
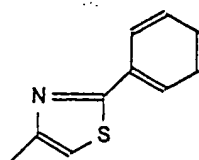
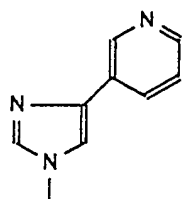
10



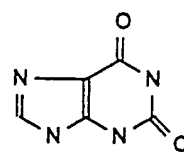
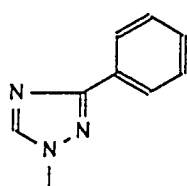
15



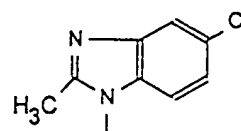
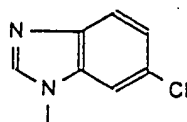
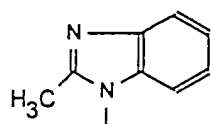
20



25



30



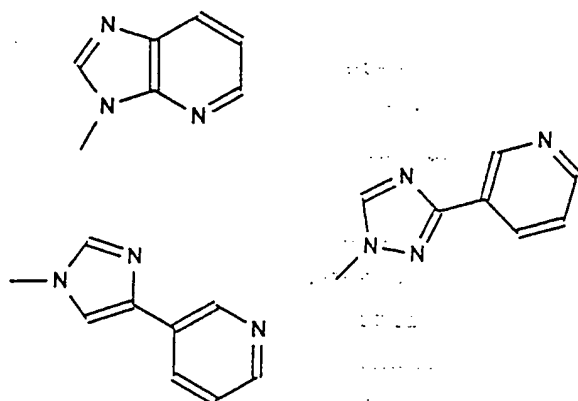
35

et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

5 Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, 10 benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les kétolides préférés, on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical



15

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dont les noms suivent : la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl 20 [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine (composé P) décrit dans la demande de brevet W0 9825942 à l'exemple 2 ou bien la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 25 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine (composé P₁) décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35, ou bien

la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine (isomère A) (composé P₂) décrit
5 dans le brevet EP 799833 à l'exemple 3, ou encore la
11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine (composé P₃) décrit dans le
10 brevet EP 680967 à l'exemple 34.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on peut citer les produits des brevets européens 676409, 680967 et 799833.

Les kétolides présentent une activité antiagrégante
15 plaquettaire et antithrombotique, comme le montrent les résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-après.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques destinées à la prévention des complications
20 artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamydia pneumoniae* paraît jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

25 Les kétolides sont actifs contre *Clamydia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre *Clamydia pneumoniae* jointes à leur activité antiagrégante plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au développement de l'athérosclérose et des complications throm-
30 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

35 Ces compositions peuvent être administrées par voie bucale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses mais la voie d'administration est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les 5 préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, 10 l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

15 Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'infection 20 traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être par exemple comprise entre 50 et 600 mg par jour par voie orale chez l'adulte pour le produit P, P₁, P₂ ou P₃.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

25

AGREGATION PLAQUETTAIRE IN VITRO

Principe

L'agrégation plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique inspirée de Born [1] en détectant la trans- 30 mission optique à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) auquel un agent agrégant a été ajouté. Lorsque les plaquettes agrègent, le plasma s'éclaircit et la transmission optique augmente.

Préparation du plasma riche en plaquettes

35 Le sang est prélevé (3 tubes par lapin) par ponction cardiaque chez un lapin, dans des tubes contenant du citrate de sodium. Pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), les tubes sont centrifugés à 160 g pendant 10 minutes. Les

surnageants sont recueillis (PRP) et le culot est remis à centrifuger à 2000 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Par dilution avec le PPP, le PRP est ajusté à une concentration de 300 000 plaquettes par $\text{mm}^3 \pm 10\%$. Le comptage est effectué à l'aide du compteur Coulter ZM.

Agrégation

Des tubes contenant 320 μl de PRP sont mis à incuber à $+37^\circ\text{C}$ pendant 30 minutes dans les puits de préincubation.

10 L'agrégomètre est étalonné avec le PPP pour une transmission optique de 100% correspondant à une agrégation complète et avec le PRP issu du même lapin pour une transmission optique de 0% correspondant à l'absence d'agrégation.

15 Le produit à étudier P est ajouté sous un volume de 40 μl . Après 2 minutes d'incubation, l'agent agrégant (ADP 10 μM , Arachidonate de sodium 0,2mM ou collagène 20 %g/ml) est ajouté sous un volume de 40 μl . L'agrégation commence immédiatement et peut être visualisée sur l'imprimante.

20 Sur le tracé obtenu, la hauteur de la courbe d'agrégation est mesurée en cm à partir de la ligne de base avant addition de l'agent agrégant puis traduite en mVolts ($=1/\text{DO}$) en utilisant la formule $10 \text{ mV} = 2,5 \text{ cm}$.

[1] - Born G.V.R., Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Effet du produit P sur l'agrégation plaquettaire in vitro - Comparaison avec l'aspirine.

30

35

011411

9

% d'inhibition de l'agrégation induite par l'acide arachidonique +		
Concentrations	Produit P *	Aspirine **
10 ⁻⁷ M	7	-
10 ⁻⁶ M	42	8
10 ⁻⁵ M	73	13
5x10 ⁻⁵ M	-	85
10 ⁻⁴ M	90	100

10 + Les plaquettes de lapin sont mises en présence du produit à différentes concentrations puis l'acide arachidonique est ajouté à la concentration de 0,2 mM.

* n = 2 lapins

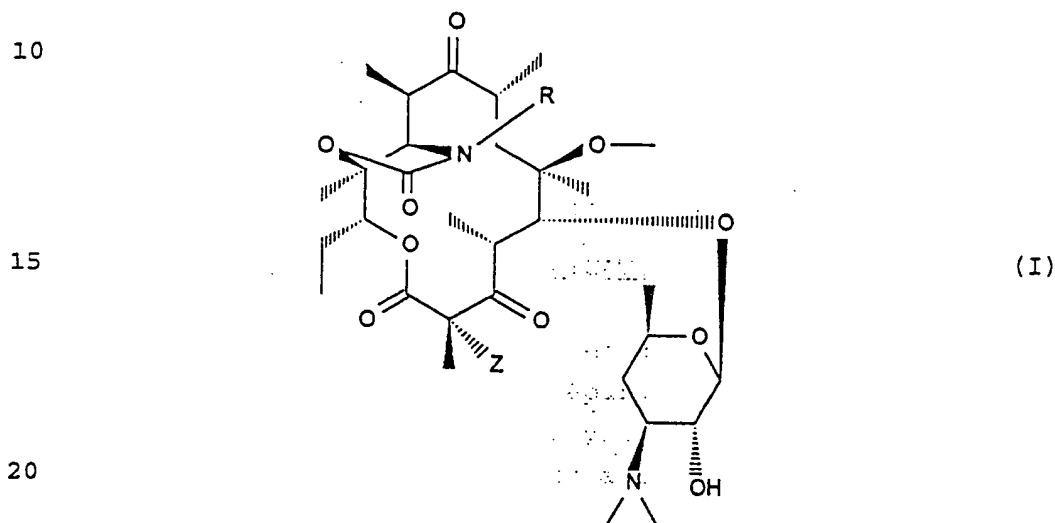
** n = 4 lapins sauf pour la concentration 5x10⁻⁵M où n = 2.

15

Les produits préférés P₁, P₂ et P₃ cités ci-dessus présentent aussi une bonne activité sur ce test d'agrégation plaquettaire in vitro.

REVENDICATIONS

- 1.- Utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.
- 2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le kétolide répond à la formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



- dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,
 n représente le nombre 0 ou 1,
 X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 avec a
 30 représentant le nombre 0 ou 1,
 Y représente un radical $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$
 avec $c = 0$ ou 1, $b + c + d \leq 8$,
 Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle
 35 éventuellement substitué.

- 3.- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-

O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl ([[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino)] érythromycine.

4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine.

5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl) butyl)imino))-érythromycine(isomère A)

6.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl) butyl)imino))-érythromycine

7.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.