

(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
16 août 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/58450 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/454, A61P 25/34

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00356

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 7 février 2001 (07.02.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
00/01682 9 février 2000 (09.02.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BLAN-
CHARD, Jean, Charles [FR/FR]; 107, avenue de
Paris, F-94160 Saint Mandé (FR). MENARD, François
[FR/FR]; 53, rue du Four, F-75006 Paris (FR).

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



WO 01/58450 A2

(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES DESIGNED TO FACILITATE SMOKING CESSATION

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOIDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR FACILITER L'ARRET DE LA CONSOMMATION DE TABAC

(57) Abstract: The invention concerns the use of N-piperidino-5-(chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-3-carboxamide to facilitate smoking cessation.

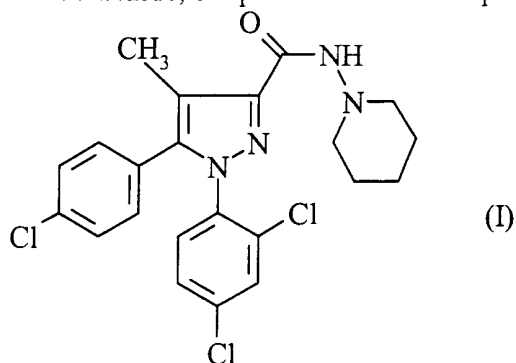
(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation du N-piperidino-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX
CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS
UTILES POUR FACILITER L'ARRET DE LA CONSOMMATION DE TABAC.

5 La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB₁. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB₁ pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

10 Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule :



15

ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs centraux CB₁.

20 Il est décrit que le composé A et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs centraux aux cannabinoïdes peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux pour traiter les troubles de l'appétence, c'est-à-dire réguler les désirs de
25 consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

On a maintenant trouvé que le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats permettent de faciliter l'arrêt de la consommation de tabac,

qu'ils sont utiles dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

5 Ainsi, l'administration du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou solvats, permet d'observer chez des consommateurs de nicotine tels que les fumeurs de tabac, une abstinence tabagique totale ou partielle de façon précoce ou retardée. De plus, les symptômes du sevrage à la nicotine sont très sensiblement atténués voire supprimés, et la prise de poids consécutive à l'arrêt de la consommation tabagique est réduite ou inexistante.

10 Selon un des ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

15 Selon la présente invention, on peut également utiliser le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, en association avec un autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.

20 Par exemple le composé A peut être associé

- à la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien
- à un inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO),
- ou à tout autre principe actif ayant démontré une efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

25

Pour son utilisation en tant que médicament, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

30 Ainsi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant en association le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif, l'autre principe actif étant un composé utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, et/ou utile dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine. Ledit autre principe actif étant préférentiellement choisi parmi :

35

- la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien

- un inhibiteur de monoamine oxidase (IMAO),

- ou tout autre principe actif ayant démontré son efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les
10 formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules, les gommages à mâcher et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou
15 intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois
20 par jour.

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 également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode
25 d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut
30 enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en
35 incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

15 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

20 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

25 Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

30 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

35 De façon préférentielle, le composé A est administré par la voie orale, en une prise unique par jour.

Selon un autre aspect de l'invention, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac.

5 On entend par "utilisation simultanée" l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par "utilisation séparée" l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

10 On entend par "utilisation étalée dans le temps" l'administration successive, du premier composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis, du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte.

15 Dans le cas de cette "utilisation étalée dans le temps", le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

20 Les formes pharmaceutiques, comprenant soit un seul des composés constitutifs de la composition selon l'invention soit l'association des deux composés, qui peuvent être mises en œuvre dans les différents types d'utilisations décrites ci-dessus, peuvent par exemple être appropriées à l'administration orale, nasale, parentérale ou transdermique.

25 Aussi, dans le cas d'une "utilisation séparée" et d'une "utilisation étalée dans le temps", deux formes pharmaceutiques distinctes peuvent être destinées à la même voie d'administration ou à une voie d'administration différente (orale et transdermique ou orale et nasale ou parentérale et transdermique etc).

30 L'invention concerne donc également une trousse pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac contenant le composé A et un autre principe actif facilitant l'arrêt de la consommation de tabac dans laquelle ledit composé A et ledit principe actif sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents, et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps. Ledit principe actif est préférentiellement choisi parmi :

- la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel, ou bien
- un inhibiteur de monoamine oxidase (IMAO),

- ou tout autre principe actif ayant démontré une efficacité pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, par exemple un antidépresseur tel que le bupropion, la doxépine, la nortriptyline ou un anxiolytique tel que la buspirone, ou bien la clonidine.

5 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac qui consiste à administrer à un consommateur de nicotine une quantité thérapeutiquement efficace du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

10 Les effets du composé A ont été étudiés chez le rat sur un modèle prédictif des effets sur la dépendance envers la nicotine : l'autoadministration de nicotine selon W.T. Corrigan and al. Psychopharmacology, 1989, 99, 473-478.

Le composé A, administré à la dose de 0,3 mg/kg et 1 mg/kg diminue de façon statistiquement significative le nombre d'injections de nicotine, chez des rats qui ont appris à s'autoadministrer de la nicotine par voie intraveineuse.

Ainsi, on a constaté les effets positifs du composé A sur ces 2 modèles.

15 Une étude en double aveugle a été réalisée avec des sujets fumant plus de 15 cigarettes par jour et montrant des symptômes de dépendance à la nicotine. Les patients reçoivent 40 mg du composé A par jour pendant 10 semaines dont 2 semaines avant le début de la période d'abstinence tabagique. On observe dans le groupe traité un taux d'abstinence plus important que dans le groupe recevant un placebo, notamment lors des 4 dernières semaines de traitement. L'abstinence tabagique est confirmée par la mesure hebdomadaire des taux de monoxide de carbone expiré et de cotinine plasmatique.

EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de composé A.

25	Composé A micronisé	5,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	99,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
30	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg
		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à	170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de composé A.

	Composé A micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	94,33 mg
5	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg
10		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à	170 mg

EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de composé A.

	Composé A micronisé	20,00 mg
15	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	84,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
20	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg
		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque remplie à	170 mg

EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de composé A.

	Composé A micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	50,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	211,50 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9,00 mg
30	Carboxyméthylamidon sodique	15,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	1,50 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	
	Pour un comprimé terminé à	<hr/> 300 mg

EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de composé A.

	Composé A micronisé	30,00 mg
	Amidon de maïs	80,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	252,00 mg
5	Povidone K 30	12,00 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	2,00 mg
	Stéarate de magnésium	4,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	<hr/>
10	Pour un comprimé terminé à	400 mg

REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
5 ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes du sevrage à la nicotine.
2. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels
10 pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats en association avec un autre principe actif, dans laquelle l'autre principe actif est utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac et/ou utile dans le traitement de la dépendance nicotinique et/ou utile dans le traitement du sevrage à la nicotine.
3. Composition pharmaceutique contenant en association le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses
15 sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif dans laquelle l'autre principe actif est utile pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac, et/ou utile dans le traitement de la dépendance à la nicotine et/ou dans le traitement des symptômes de sevrage à la nicotine.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant le N-pipéridino-
20 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 contenant le N-pipéridino-
25 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un inhibiteur de monoamine oxidase.
6. Trousse pour faciliter l'arrêt de la consommation de tabac contenant le N-
30 pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un autre principe actif facilitant l'arrêt de la consommation de tabac dans laquelle le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
35 ou un de leurs solvats et ledit principe actif sont dans des compartiments distincts et dans des conditionnements semblables ou différents et sont destinés à être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

7. Trousse selon la revendication 6 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et la nicotine, un agoniste nicotinique ou un agoniste nicotinique partiel
- 5 8. Trousse selon la revendication 6 contenant le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et un inhibiteur de la monoamine oxidase.