



Office de la Propriété  
Intellectuelle  
du Canada

Un organisme  
d'Industrie Canada

Canadian  
Intellectual Property  
Office

An agency of  
Industry Canada

CA 2480697 A1 2003/10/16

(21) **2 480 697**

(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN  
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2003/04/04  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/10/16  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/09/27  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2003/001054  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/084525  
(30) Priorité/Priority: 2002/04/05 (02/04222) FR

(51) Cl.Int.<sup>7</sup>/Int.Cl.<sup>7</sup> A61K 31/196, A61K 31/616, A61K 31/60,  
A61P 7/02

(71) Demandeur/Applicant:  
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:  
VERBEUREN, TONY, FR;  
LAVIELLE, GILBERT, FR;  
CIMETIERE, BERNARD, FR;  
VALLEZ, MARIE-ODILE, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE

(54) Title: NOVEL ASSOCIATION OF AN ANTITHROMBOTIC AGENT WITH ASPIRIN AND USE THEREOF FOR  
TREATING ATHEROTHROMBOTIC DISEASES

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.



(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 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/084525 A1**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**A61K 31/196**, 31/616,  
A61P 7/02 // (A61K 31/196, 31:60)(74) Mandataire : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12,  
place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/01054(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 4 avril 2003 (04.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/04222 5 avril 2002 (05.04.2002) FR(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LES  
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la  
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

## Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **VER-  
BEUREN, Tony** [BE/FR]; 60 bis, rue Aristide-Briand,  
F-78540 Vernouillet (FR). **LAVIELLE, Gilbert** [FR/FR];  
1, avenue Lily, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).  
**CIMETIERE, Bernard** [FR/FR]; 37, cours de Vincennes,  
F-75020 Paris (FR). **VALLEZ, Marie-Odile** [FR/FR]; 4,  
allée des Charmilles, F-77420 Champs sur Marne (FR).*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*(54) Title: NOVEL ASSOCIATION OF AN ANTITHROMBOTIC AGENT WITH ASPIRIN AND USE THEREOF FOR TREAT-  
ING ATHEROTHROMBOTIC DISEASES

(54) Titre : NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE

(57) Abstract: The invention concerns a novel association of an antithrombotic agent with an aspirin and pharmaceutical composi-  
tions containing same.(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions  
pharmaceutiques qui les contiennent.

WO 03/084525 A1

# NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE ET SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES ATHEROTHROMBOTIQUES

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

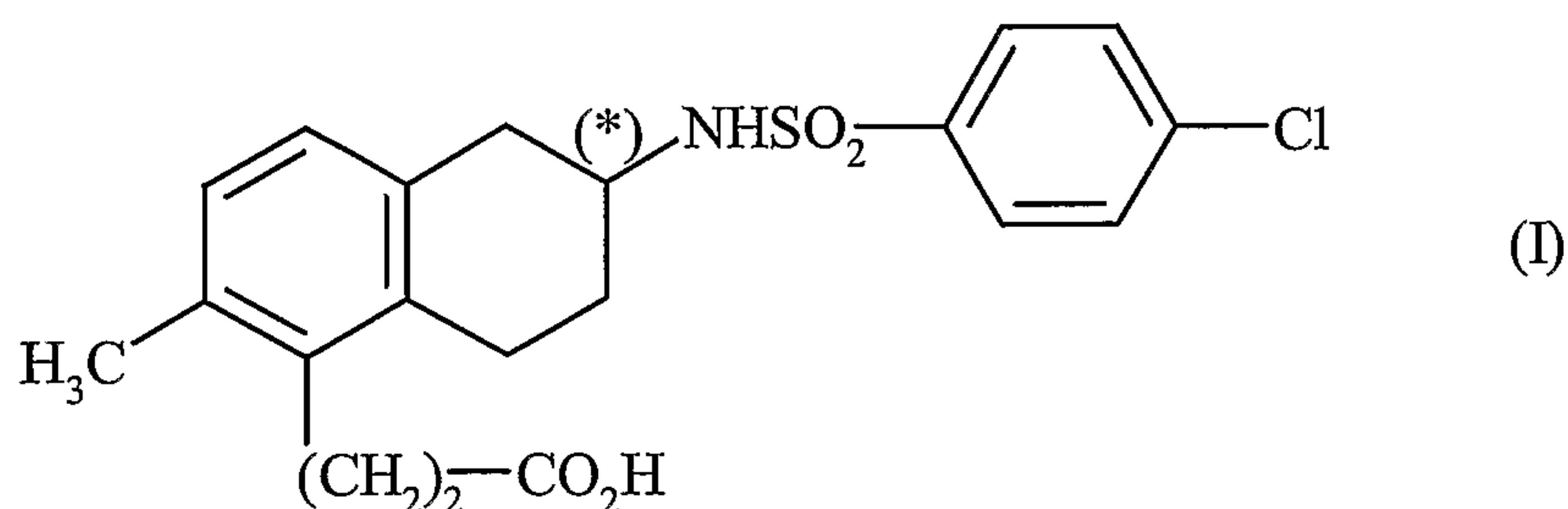
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste des TP-  
5 récepteurs et de l'aspirine.

Le thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreux désordres de la circulation sanguine. Le thromboxane A<sub>2</sub> est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés cellulaires prolifératives et pro-adhésives.

10 Le TXA<sub>2</sub> et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que l'endoperoxyde (PGH<sub>2</sub>), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés les TP-récepteurs.

Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les désordres circulatoires dus à la production excessive de thromboxane A<sub>2</sub>. Parmi ces  
15 antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des TP-récepteurs, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition  
20 pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant antithrombotique.



- 2 -

Ce composé inhibe sélectivement l'agrégation des plaquettes sanguines induite par une activation des TP-récepteurs. Ce composé présente de plus des propriétés antiathérosclérotiques après administration par voie orale.

5 Nous avons présentement découvert que l'association du composé A et de l'aspirine permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

Il a été décrit dans la littérature que certaines associations d'agents antiagrégants plaquettaires comme le dipyridamole et l'aspirine ont des effets additifs et que cette association s'est révélée intéressante pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

10 D'autres associations d'agents antiagrégants plaquettaires avec l'aspirine ont été décrites dans la littérature. Ces agents antiagrégants agissant sur des voies d'agrégation plaquettaire (comme les voies purinergiques, ADP) qui sont différentes de celles de l'aspirine qui agit par voie du métabolisme de l'acide arachidonique, il était attendu d'observer des effets additifs d'activité entre ces composés.

15 L'association, objet de la présente invention, est, quant à elle, complètement différente : le composé A et l'aspirine agissent tous les deux sur les voies du métabolisme de l'acide arachidonique : le premier agit en inhibant de manière irréversible les cyclo-oxygénases qui transforment l'acide arachidonique en endoperoxyde (PGH<sub>2</sub>), le second agit en s'opposant à l'activité de certains métabolites de l'acide arachidonique comme le  
20 thromboxane A<sub>2</sub>, les isoprostanes et l'endoperoxyde.

De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et de l'aspirine permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir.

25 Cet effet synergique a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye. Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est

- 3 -

potentialisée en présence d'aspirine et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et l'aspirine peuvent se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

10 Parmi les sels d'addition de l'aspirine, on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable comme les acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, tartrate, le sel de lysine, etc...

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

15 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et d'aspirine, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.



- 4 -

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de  
5 métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces pathologies incluent à titre non limitatif l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial ou vasculaire qui accompagne des maladies comme l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les troubles du système cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou les troubles thrombo-emboliques associés notamment à  
10 l'athérosclérose.

Les associations selon l'invention ont été étudiées et l'effet de synergie a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye.

Ce test est basé sur le modèle décrit initialement par Roux et Coll. (Thromb Haemost 71 : 252-256, 1994). Les cobayes sont anesthésiés par la kétamine + xylazine (90 + 12) mg.kg  
15 i.m.. La trachée est canulée et les animaux sont maintenus à respiration spontanée. La veine jugulaire est canulée, permettant l'administration intraveineuse des produits à tester. L'artère carotide est isolée, une sonde Doppler est installée permettant la mesure du flux sanguin artériel. Après stabilisation, une lésion de la paroi artérielle est créée par une pince, appliquée distale de la sonde Doppler. Suite à cette lésion, le flux sanguin diminue. Quand  
20 le flux atteint le niveau zéro, l'artère est secouée légèrement, ce qui permet de restaurer le flux. Le processus de thrombose continue conduisant de nouveau à une diminution et un arrêt du flux. Les phénomènes thrombotiques conduisent donc à un cycle de réductions de flux (CFR) qu'on observe pendant une période de 20 minutes. Après cette période, l'animal est traité ou non avec le composé (A) et on observe de nouveau pendant une période de 20  
25 minutes les CFR. Ces expériences sont réalisées chez des animaux contrôles ou chez des animaux traités par voie intraveineuse avec de l'aspirine (2 mg/kg).

Cette étude a été réalisée avec le sel de sodium de l'isomère (R) du composé (A).

- 5 -

Les résultats démontrent que  $10 \pm 1$  CFR/20 min sont observés chez les animaux non traités. Le composé (A), administré par voie intraveineuse, diminue de façon dose-dépendante les CFR ; un effet significatif est obtenu dès la dose de 0,3 mg/kg ( $5 \pm 2$  CFR/20 min). Une inhibition quasi totale ( $2 \pm 2$  CFR/20 min) est obtenue avec une dose de 1 mg/kg.

Chez les animaux traités à l'aspirine,  $8 \pm 1$  CFR/20 min sont observés ; cette valeur n'est pas différente de celle obtenue chez les animaux contrôles.

Le composé (A), administré par voie intraveineuse chez les animaux déjà sous aspirine, diminue de façon dose dépendante les CFR ; un effet significatif est maintenant obtenu dès la dose de 0,01 mg/kg ( $5 \pm 1$  CFR/20 min), et une inhibition quasi complète est obtenue avec une dose de 0,1 mg/kg ( $2 \pm 1$  CFR/20 min).

Ces résultats démontrent d'abord la puissante activité antithrombotique du composé (A), actif dès la dose de 0,3 mg/kg.

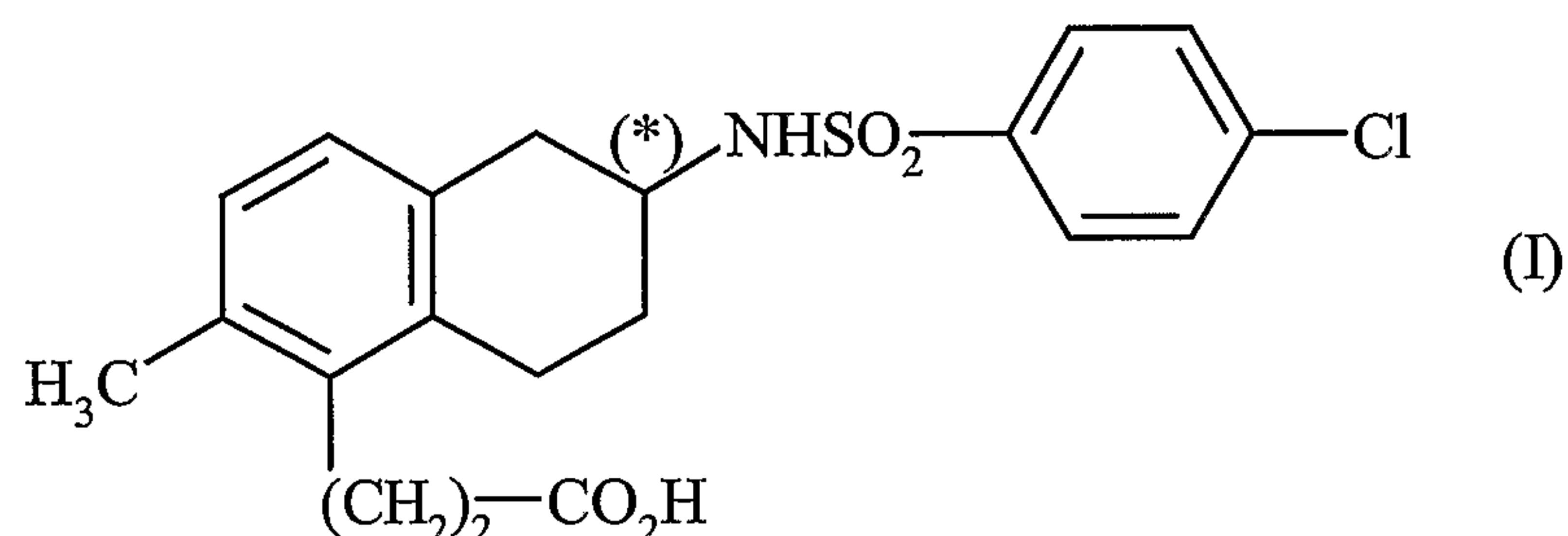
De plus, en présence d'une dose d'aspirine telle qu'elle ne provoque pas d'effet antithrombotique, l'activité antithrombotique du composé (A) est potentialisée et augmenté d'au moins 30 fois. En effet, dès la dose de 0,01 mg/kg, cet effet est observé. Ceci signifie qu'il existe un effet de synergie très important lorsque ces deux principes actifs sont administrés simultanément.



- 6 -

## REVENDICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



5

2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10

4- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

15

5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

6- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.



- 7 -

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

5 8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.