

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 05.12.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 06.06.03 Bulletin 03/23.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SANOFI-SYNTHELABO Société ano-
nyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : BERGER YVES.

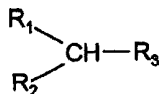
⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT UN AGENT ANTITHROMBOTIQUE ET UN DERIVE
D'AMINES CYCLIQUES.

⑤⑦ La présente invention a pour objet des compositions
pharmaceutiques contenant:

- (a) un agent antithrombotique, de préférence l'ASA; et
- (b) un dérivé d'amines cycliques de formule (I)



Les compositions selon la présente invention présentent
une activité antiagrégante plaquettaire et sont particulière-
ment utiles pour la fabrication d'un médicament notamment
pour la prévention ou le traitement d'une pathologie induite
par l'agrégation plaquettaire telle que les troubles du systè-
me cérébrovasculaire et cardiovasculaire.



COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT UN AGENT ANTITHROMBOTIQUE ET UN DERIVE D'AMINES CYCLIQUES

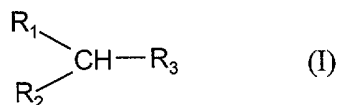
La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques à
5 activité antiagrégante plaquettaire contenant un agent antithrombotique et un dérivé
d'amines cycliques et leur application en médecine humaine et vétérinaire.

Des compositions pharmaceutiques associant des principes actifs à activité
antiagrégante plaquettaire sont déjà connues. A ce titre on peut citer par exemple
les compositions contenant de l'acide acétylsalicylique (ci-après dénommé ASA)
10 avec la dipyridamole ou encore avec l'hydrogénosulfate de clopidogrel.

Il a maintenant été trouvé de manière tout à fait fortuite, que l'association de
certaines amines cycliques à un agent antithrombotique tel que l'ASA, conduit à une
activité antiagrégante plaquettaire supérieure à la simple somme des effets des
deux produits testés séparément.

15 Ainsi la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques
contenant :

- (a) un agent antithrombotique ; et
- (b) un dérivé d'amines cycliques de formule (I)

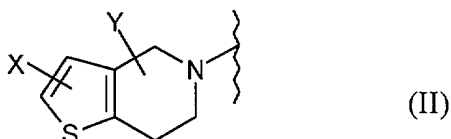


20

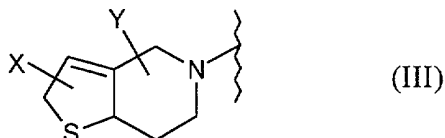
dans laquelle

- R_1 représente un groupe phényle éventuellement mono-, di- ou tri- substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, un atome d'halogène, un groupe mono- ou polyfluoro(C₁-C₄) alkyle, un hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe cyano, un groupe
25 nitro ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe(C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle, un groupe -CONR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un groupe (C₃-
30 C₇)cycloalkyle ;

- R_3 représente un groupe pipéridin-1-yle éventuellement mono-, di-, ou tri-substitué par un oxo, un thionyle ($C=S$), un groupe hydroxyle, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe thiol, un groupe (C_1-C_4)alkylthio, un groupe (C_1-C_4)alkylthiocarbonyle, un groupe (C_1-C_4)alkylthiothionyle, un groupe $=CH-Z$;
- 5 ▪ ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (II)

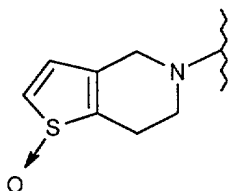


- ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (III)

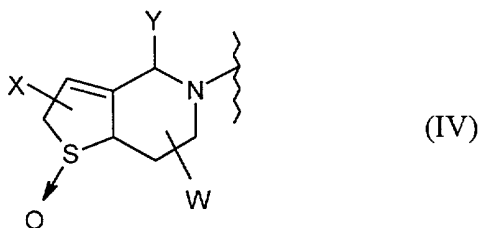


10

- ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule



- ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de
- 15 formule (IV)



- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, un thiol, un

groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonylthio, un thionyle (C=S), (C₁-C₄)alkylthionylthio ;

▪ W représente un atome d'hydrogène, un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un acide aminé soufré tel que le glutathionyle, le cystéinyle, les dérivés de cystéinyle tels que le N-acétylcystéinyle ou le glycine cystéinyle ;

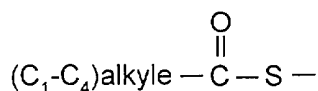
▪ Z représente un groupe carboxyle ; (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un groupe -CONR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle ; un groupe (C₁-C₄)alkylthio ; un thionyle (C=S) ; un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle ; un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle ;

les deux constituants pouvant être présents à l'état libre ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, de solvats ou de hydrates, étant entendu lorsque R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridin-1-yle de formule (II) et que X et Y représentent chacun un atome d'hydrogène, R₁ ne peut être un groupe chloro-2-phényle et R₂ ne peut être ni un groupe méthoxycarbonyle ni un atome d'hydrogène.

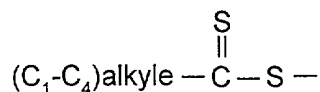
Il est entendu que lorsque X et/ou Y représente un groupe thionyle (C=S), l'atome de carbone est intégré dans l'hétérocycle.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

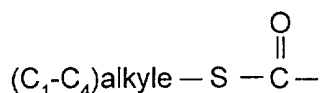
- un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié ; on peut notamment citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, tert-butyle ;
- un atome d'halogène, un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.
- un groupe mono ou polyfluoro(C₁-C₅)alkyle, un groupe alkyle tel que défini plus haut, dont au moins un des atomes d'hydrogène a été substitué par un atome de fluor ;
- un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique ; à ce titre on peut notamment citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ;
- un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonylthio ayant la formule ci-dessous et dont le groupe alkyle répond à la définition donnée plus haut,



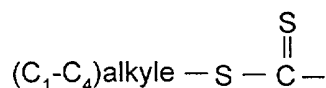
- un groupe (C₁-C₄)alkylthionylthio répondant à la formule ci-dessous et dont le groupe alkyle est tel que défini plus haut,



5 - un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle répondant à la formule ci-dessous et dont le groupe alkyle est tel que défini plus haut,



- un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle répondant à la formule ci-dessous et dont le groupe alkyle est tel que défini plus haut,



10

- un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe alkyle tel que défini ci-dessus lié à un atome de soufre.

Le composant (b) peut porter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques pouvant exister sous forme de plusieurs stéréoisomères (énantiomères ou diastéréoisomères) et/ou une insaturation (isomères Z ou E).
 15 L'invention s'étend à tous les énantiomères, les diastéréoisomères et les stéréoisomères Z ou E ainsi qu'à leurs mélanges.

Selon un premier mode de réalisation de la présente invention, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- 20
- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
 - R₃ représente un groupe pipéridin-1-yle éventuellement mono-, di-, ou tri-
- 25 C₄)alcoxy, un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle, un groupe =CH-Z ;

- Z représente un groupe carboxyle ; (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; un groupe -CONR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle ; un groupe (C₁-C₄)alkylthio ; un thionyle (C=S) ; un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle ; un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle.

De préférence, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

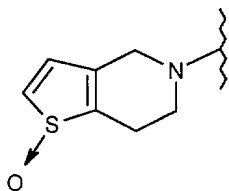
- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- 10 ▪ R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- R₃ représente un groupe pipéridin-1-yle disubstitué par un groupe un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un thionyle (C=S), un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle, un groupe =CH-Z,
- Z représente un groupe carboxyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle.

15 Plus particulièrement, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- R₃ représente un groupe pipéridin-1-yle disubstitué par un groupe un groupe thiol, et un groupe =CH-Z,
- 20 ▪ Z représente un groupe carboxyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle.

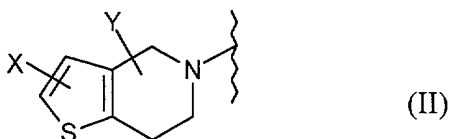
Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- 25 ▪ R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule



Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

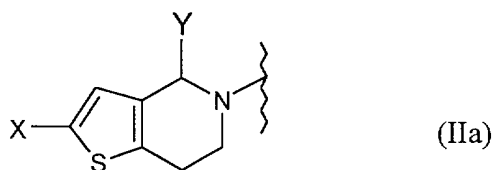
- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- 5 ▪ R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyle, un groupe (C_1-C_4) alcoycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (II)



- 10 ▪ X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe (C_1-C_4) alcoycarbonyle, un thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonylthio, un thionyle $(C=S)$, un groupe (C_1-C_4) alkylthionylthio.

De préférence, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

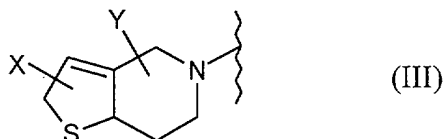
- 15 ▪ R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyle, un groupe (C_1-C_4) alcoycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- 20 ▪ R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (IIa) :



- Y représente un atome d'hydrogène ;
- X représente un groupe (C_1-C_4) alcoycarbonyle, un thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthiocarbonyle, un groupe (C_1-C_4) alkylthiothionyle.
- 25 Selon un quatrième mode de réalisation de l'invention, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéo[3,2-c] pyridin-1-yle de formule

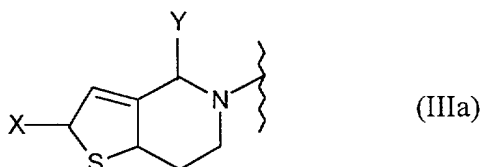
5 (III)



- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonylthio, un thionyle
- 10 $(C=S)$, un groupe (C_1-C_4) alkylthionylthio.

De préférence, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- 15 ▪ R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéo[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (IIIa)

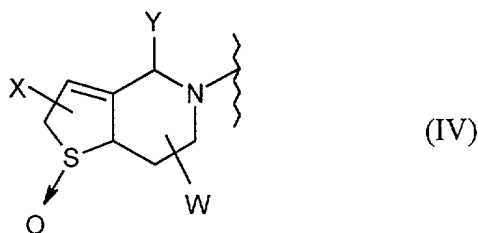


- Y représente un atome d'hydrogène ;
- 20 ▪ X représente un oxo, un hydroxyle, un thionyle $(C=S)$, un groupe (C_1-C_4) alkylthio.

Selon un cinquième mode de réalisation de l'invention, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- 25

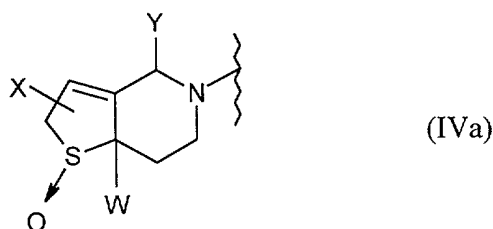
- R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (IV)



- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyl, un thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonylthio, un thionyle $(C=S)$, un groupe (C_1-C_4) alkylthionylthio ;
- W représente un atome d'hydrogène, un groupe thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un acide aminé soufré tel que le glutathionyle, le cystéinyle, les dérivés de cystéinyle tels que le N-acétylcystéinyle ou le glycine cystéinyle.

De préférence, le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyl, un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl carbonyl, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyl, un groupe carboxyle ;
- R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (IVa)



- Y représente un atome d'hydrogène ;
- X un atome d'hydrogène, un oxo, un thionyle $(C=S)$;
- W représente un groupe thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un acide aminé soufré tel que le glutathionyle, le cystéinyle, les dérivés de cystéinyle tels que le N-acétylcystéinyle ou le glycine cystéinyle.

Les compositions pharmaceutiques dans lesquelles le composant (a) est l'acide acétylsalicylique (ASA) sont préférés.

Une composition pharmaceutique dans laquelle le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- 5 ▪ R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène, de préférence le chlore ;
 - R₂ représente un groupe(C₁-C₄)alcoxycarbonyle ;
 - R₃ représente un groupe pipéridin-1-yle disubstitué par un groupe un groupe thiol, et un groupe =CH-Z,
 - 10 ▪ Z représente un groupe carboxyle.
- est plus particulièrement préférée.

Dans le cadre de la présente invention, les composants (a) et (b) peuvent être présents dans les compositions sous forme libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable, de solvats ou de hydrates,

- 15 Parmi les sels les plus couramment utilisés on peut citer à titre indicatif les chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, hydrogénosulfate, phosphate, nitrate, taurocholate, acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, oxalate, tartrate, gentisate, isopropylsulfate, isobutylsulfate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, camphosulfonate, dobésilate, laurylsulfonate,
- 20 paratoluènesulfonate.

Dans la suite, les quantités des composants (a) et (b) sont exprimées en équivalents desdits composants sous forme libre, non salifiée.

- Les dérivés de formule (I) selon l'invention peuvent être préparés en mettant en jeu des réactions classiques de la chimie organique et/ou par des procédés déjà
- 25 décrits dans la littérature.

- Par exemple, les dérivés d'amines cycliques de formule (I) dans lesquels R₃ représente un groupe pipéridin-1-yle éventuellement mono-, di-, ou tri- substitué par un oxo, un thionyle (C=S), un groupe hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle, un
- 30 groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle, un groupe =CH-Z, peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la demande internationale WO 98/08811.

On peut également, à titre indicatif, se référer au brevet EP 542 411 pour la préparation des autres dérivés d'amines cycliques de formule (I) selon l'invention.

Les compositions selon l'invention comprennent le composant (a) et le composant (b) dans un rapport molaire (composant (a) / composant (b)) compris entre 2,5 et 11,5, de préférence 5 et 9, et encore plus préférentiellement entre 7 et 8.

5 Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées à des doses journalières de composant (a) ou de composant (b) allant de 0,1 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, y compris l'homme.

Chez l'homme, la dose peut varier pour chacun des composants de 1 à 500 mg par jour, selon l'âge du sujet à traiter ou selon qu'il s'agit d'un traitement
10 préventif ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, les composants (a) et (b) sont en général formulés en unités de dosage contenant de 0,1 à 500 mg desdits composants par unité de dosage.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être administrées
15 par la voie orale ou parentérale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les composants (a) et (b) peuvent être administrés sous forme unitaires d'administration, éventuellement en mélange avec des
20 supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et à l'homme.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes
25 d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare la composition sous forme de comprimés, on mélange les composants (a) et (b) avec un véhicule pharmaceutique convenable tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique. On peut éventuellement enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières
30 appropriées. On peut également les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent de façon continue une quantité prédéterminée de composants (a) et (b).

On obtient une préparation en gélules en mélangeant les composants (a) et (b) avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif
5 conjointement avec un édulcorant, un agent antiseptique, un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres et granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir les composants (a) et (b) en mélange avec des agents de dispersion ou mouillant, ou des agents de mise en suspension, et 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.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, 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
15 mouillants pharmacologiquement compatibles.

Les compositions de l'invention peuvent également être formulées sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les composants constitutifs des compositions peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine.

20 Dans le cadre de la présente invention, les composants (a) et (b) peuvent être tous deux administrés par voie orale, ou tous deux par voie parentérale, ou l'un peut être administré par voie orale (avantageusement le composant (a)) et l'autre par voie parentérale (avantageusement le composant (b)).

Lorsque les compositions de l'invention sont administrées chez l'homme par
25 voie parentérale et/ou orale, la dose journalière du composant (a) est comprise entre 100 et 500 mg et celle du composant (b) est comprise entre 50 et 100 mg.

De préférence, la dose journalière du composant (a) est comprise entre 200 et 400 mg et celle du composant (b) est comprise entre 65 et 100 mg. Plus préférentiellement, la dose journalière du composant (a) est comprise entre 315 et
30 335 mg et celle du composant (b) entre 75 et 85 mg.

Les compositions selon la présente invention présentent une activité antiagrégante plaquettaire et sont particulièrement utiles pour la fabrication d'un médicament notamment pour la prévention ou le traitement d'une pathologie induite

par l'agrégation plaquettaire telle que les troubles du système cérébrovasculaire et cardiovasculaire comme par exemple :

- les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après l'angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ; ou
- les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires, ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens ou vis-à-vis de l'angor stable ou instable.

Activité Biologique

Les compositions selon l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques. Elles montrent une bonne activité antiagrégant plaquettaire et donc très utiles comme médicament notamment dans les pathologies précitées.

Des essais ont été réalisés vis-à-vis du test d'agrégation des plaquettes de lapin au collagène tel que décrit par Born et al., J. Physiol. 1963, 168, 178-195. Brièvement, des lapins néo-zélandais de 2,5 à 3 kg ont été traités par voie orale par le composant (b) préparé selon l'exemple 14 de la demande WO 98/08811 (100 mg/kg/jr) pendant 3 jours ou par voie intraveineuse (10 mg/kg). Une heure après la dernière administration, les animaux ont été traités par voie intraveineuse par 1 mg/kg d'ASA (le composant (a)).

Cinq minutes après l'administration de l'ASA (le composant (a)), les animaux ont été anesthésiés à l'éther et 2 ml de sang ont été prélevés à l'artère médiane de l'oreille et mélangés à 0,2 ml d'une solution à 3,8% de citrate de sodium dans l'eau. Le plasma riche en plaquettes a été obtenu par centrifugation du sang à 500g pendant 10 minutes à 15°C. Le nombre de plaquettes a ensuite été ajusté à 10^6 cellules par μl à l'aide du plasma pauvre en plaquettes obtenu par centrifugation (3000g, 15 min.) du sang anticoagulé.

L'agrégation des plaquettes a été mesurée selon la méthode décrite par Born et al., J. Physiol. 1963, 168, 178-195, à l'aide d'un agrégomètre double canal (Chrono Log) sous agitation (900 tr/min.) à 37°C. L'agrégation des plaquettes a été induite par le collagène (12,5 $\mu\text{g/ml}$).

L'effet antithrombotique des compositions selon l'invention a été déterminé vis-à-vis de la formation d'un thrombus sur un fil de soie présent dans un shunt artério-veineux implanté entre l'artère carotide et la veine jugulaire du lapin comme décrit par Umetsu et al, Thromb. Haemostas. 1978, 39, 74-83. Brièvement, des
5 lapins néo-zélandais de 2,5 à 3 kg ont été traités par voie orale par le composant (b) préparé selon l'exemple 14 de la demande WO 98/08811 (100 mg/kg/jr) pendant 3 jours ou par voie intraveineuse (10 mg/kg).

Les animaux ont été anesthésiés par administration sous-cutanée de pentobarbital sodique (30 mg/kg). Deux tubes en polyéthylène longs de 12 cm
10 (diamètre intérieur : 0,9 mm) attachés par une partie centrale de 6 cm de long ont été placés entre l'artère carotide droite et la veine jugulaire gauche. Une heure après la dernière administration du composant (b), les animaux ont été traités par voie intraveineuse par 1 mg/kg d'ASA (le composant (a)). La partie centrale du shunt a ensuite été placée puis retirée après 20 minutes de circulation du sang
15 dans le shunt. Le poids du thrombus présent sur le fil de soie a ensuite été déterminé.

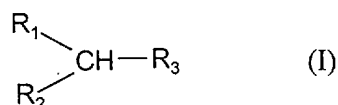
Un effet synergique, dû à l'administration conjointe du composant (b) précité et d'ASA dans les deux tests, a été observé.

REVENDICATIONS

1. Compositions pharmaceutique contenant :

(a) un agent antithrombotique ; et

5 (b) un dérivé d'amines cycliques de formule (I)



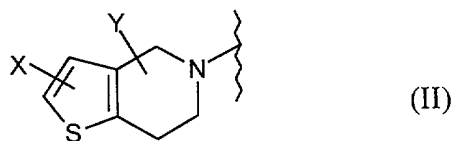
dans laquelle

10 ▪ R_1 représente un groupe phényle éventuellement mono-, di- ou tri- substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, un atome d'halogène, un groupe mono- ou polyfluoro(C₁-C₄) alkyle, un hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe cyano, un groupe nitro ;

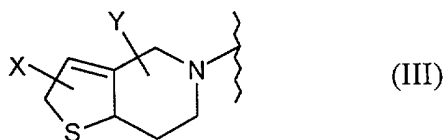
15 ▪ R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe(C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle, un groupe -CONR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ou un groupe (C₃-C₇)cycloalkyle ;

20 ▪ R_3 représente un groupe pipéridin-1-yle éventuellement mono-, di-, ou tri- substitué par un oxo, un thionyle (C=S), un groupe hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylthiocarbonyle, un groupe (C₁-C₄)alkylthiothionyle, un groupe =CH-Z ;

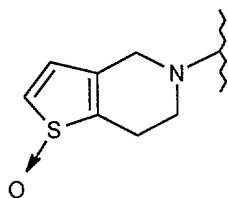
▪ ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (II)



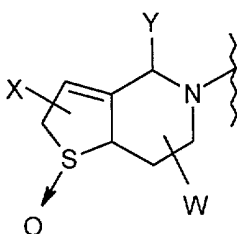
25 ▪ ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (III)



- ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéo[3,2-c] pyridin-1-yle de formule



- ou bien R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéo[3,2-c] pyridin-1-yle de
5 formule (IV)



(IV)

- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, un thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonylthio, un thionyle
10 $(C=S)$, un groupe (C_1-C_4) alkylthionylthio ;
- W représente un atome d'hydrogène, un groupe thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un acide aminé soufré tel que le glutathionyle, le cystéinyle, les dérivés de cystéinyle tels que le N-acétylcystéinyle ou le glycine cystéinyle ;
- Z représente un groupe carboxyle ; (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ; un groupe $(C_1-$
15 $C_4)$ alkylcarbonyle ; un groupe $-CONR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle ou un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle ; un groupe (C_1-C_4) alkylthio ; un thionyle $(C=S)$; un groupe (C_1-C_4) alkylthiocarbonyle ; un groupe (C_1-C_4) alkylthiothionyle ;
- 20 les deux constituants pouvant être présents à l'état libre ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, de solvats ou de hydrates, étant entendu lorsque R_3 représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéo[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (II) et que X et Y représentent chacun un atome

d'hydrogène, R_1 ne peut être un groupe chloro-2-phényle et R_2 ne peut être ni un groupe méthoxycarbonyl ni un atome d'hydrogène.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) se présente sous forme d'un ou de plusieurs énantiomères ou de diastéréoisomères et/ou de stéréoisomères Z ou E.

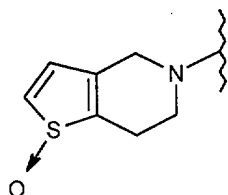
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyl, un groupe (C_3-C_7) cycloalkylcarbonyl, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyl, un groupe carboxyle ;
- R_3 représente un groupe pipéridin-1-yle éventuellement mono-, di-, ou tri-substitué par un oxo, un thionyle ($C=S$), un groupe hydroxyle, un groupe (C_1-C_4) alcoxy, un groupe thiol, un groupe (C_1-C_4) alkylthio, un groupe (C_1-C_4) alkylthiocarbonyl, un groupe (C_1-C_4) alkylthiothionyle, un groupe $=CH-Z$;
- Z représente un groupe carboxyle ; un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyl ; un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyl ; un groupe $-CONR_4R_5$ dans lequel R_4 et R_5 représente indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyl ou un groupe (C_3-C_7) cycloalkyle ; un groupe (C_1-C_4) alkylthio ; un thionyle ($C=S$) ; un groupe (C_1-C_4) alkylthiocarbonyl ; un groupe (C_1-C_4) alkylthiothionyle.

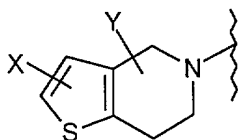
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyl, un groupe (C_3-C_7) cycloalkylcarbonyl, un groupe (C_1-C_4) alcoxycarbonyl, un groupe carboxyle ;

- R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule



5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe(C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
 - R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule
- 10 (II)

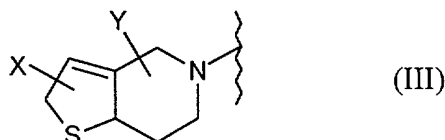


(II)

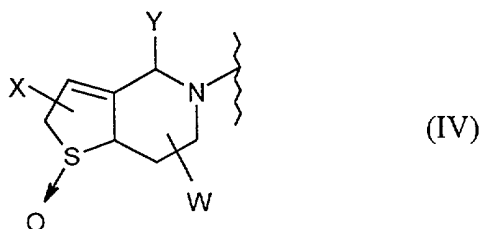
- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonylthio, un thionyle (C=S), un groupe (C₁-C₄)alkylthionylthio.
- 15

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe(C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- 20

- R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (III)



- 5 ▪ X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonylthio, un thionyle (C=S), un groupe (C₁-C₄)alkylthionylthio.
- 10 7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composant (b) est un dérivé d'amines cycliques de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente un groupe phényle monosubstitué par un atome d'halogène ;
 - R₂ représente un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl carbonyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un groupe carboxyle ;
- 15 ▪ R₃ représente un dérivé de 4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c] pyridin-1-yle de formule (IV)



- 20 ▪ X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un oxo, un hydroxyle, un groupe (C₁-C₄)alcoxy, un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, un thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonylthio, un thionyle (C=S), un groupe (C₁-C₄)alkylthionylthio ;
- W représente un atome d'hydrogène, un groupe thiol, un groupe (C₁-C₄)alkylthio, un acide aminé soufré tel que le glutathionyle, le cystéinyle, les dérivés de cystéinyle tels que le N-acétylcystéinyle ou le glycine cystéinyle.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composant (a) est l'acide acétylsalicylique (ASA).
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le composant (a) et le composant (b) sont présents dans un rapport molaire (composant (a) / composant (b)) compris entre 2,5 et 11,5, de préférence 5 et 9.
10. Médicament consistant en une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.
11. Utilisation pour la fabrication d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**FA 612383
FR 0115683

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-11

Raison:

Les revendications 1-11 présentes ont trait à des produits définis (entre autres) au moyen du paramètre suivant: "agent antithrombotique". L'utilisation de ce paramètre est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article L.612-5 CPI. Il est impossible de comparer le paramètre que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

En plus les revendications 1-11 présentes ont trait à une très grande variété de produits, vue l'utilisation du terme: "dérivé d'amine cyclique de formule I". Un fondement au sens de l'Article L.612-6 CPI et/ou un exposé au sens de l'Article L.612-5 CPI ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces produits. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été effectuée selon l'idée inventive générale de la demande et a été limitée aux produits explicitement mentionnés dans l'exemple d'activité biologique décrit aux pages 12 et 13 de la description.

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115683 FA 612383**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **27-08-2002**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2744918 A	22-08-1997	FR 2744918 A1	22-08-1997
		AT 218870 T	15-06-2002
		AU 715655 B2	10-02-2000
		AU 1884497 A	02-09-1997
		BR 9707556 A	27-07-1999
		CA 2246289 A1	21-08-1997
		CN 1211922 A	24-03-1999
		CZ 9802499 A3	11-11-1998
		DE 69713287 D1	18-07-2002
		EE 9800247 A	15-02-1999
		EP 0881901 A1	09-12-1998
		WO 9729753 A1	21-08-1997
		HU 9901144 A2	28-09-1999
		IL 125848 A	21-11-2000
		JP 11510818 T	21-09-1999
		NO 983812 A	09-10-1998
		NZ 331444 A	27-04-2001
		PL 327923 A1	04-01-1999
		SK 110598 A3	11-01-1999
		TR 9801608 T2	23-11-1998
		US 5989578 A	23-11-1999