

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 82 03796

Se référant : au brevet d'invention n° 81 06832 du 6 avril 1981.

(54) Application d'aminoéthoxy-4 isopropyl-5 méthyl-2 phénols diversement substitués au traitement et à la prévention des thromboses.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/335 // C 07 C 93/06; C 07 D 319/18.

(22) Date de dépôt..... 4 mars 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 36 du 9-9-1983.

(71) Déposant : SOCIETE CORTIAL SA. — FR.

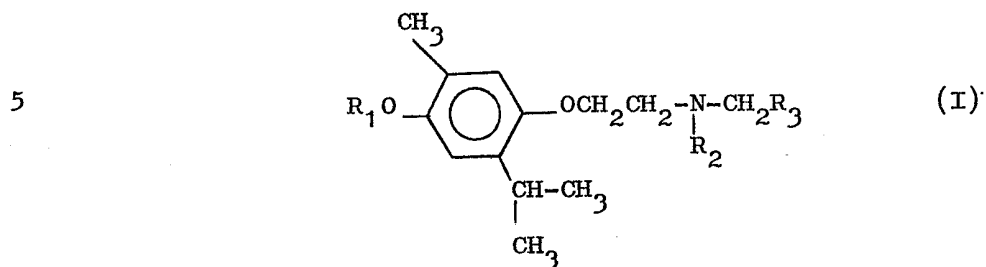
(72) Invention de : Christian Courtiol, Marie-Hélène Creuzet, Claude Feniou, Gisèle Prat et Henri Pontagnier.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Marie-Thérèse Tajan, laboratoires Sarget,
av. du Président Kennedy, 33701 Mérignac.

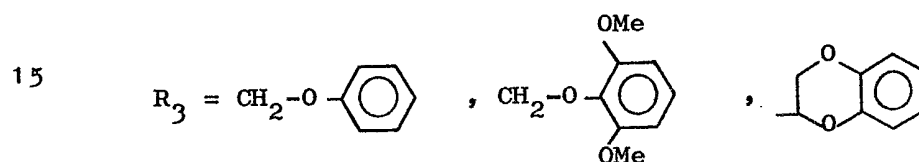
Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le présent certificat d'addition au brevet français n° 8106832 a pour objet l'application des produits de formule générale (I)



10 avec $R_1 = H, CH_3, COCH_3$

$R_2 = H, CH_3$



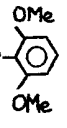
sous forme de base libre ou de sels pharmacologiquement compatibles, à la prévention et au traitement des thromboses.

20 Les produits de formule (I) sont décrits dans le brevet n° 8106832 pour leur application en thérapeutique alpha bloquante et antihypertensive. Nous avons maintenant découvert que ces produits présentaient une activité antiagrégante plaquettaire permettant leur emploi en thérapeutique thrombolytique.

25 L'activité antiagrégante plaquettaire a été mise en évidence sur plaquettes humaines non lavées de sujet adulte normal étudiées dans leur milieu naturel (plasma riche en plaquettes). L'agent inhibiteur est testé en présence de 4 types d'agents agrégants (ADP, adrénaline, collagène, acide arachidonique) à diverses concentrations.

30 Dans chaque cas on établit une courbe dose réponse. Le pouvoir inhibiteur de la substance est caractérisé par la dose correspondant à 50 % d'inhibition ou 150 .

35 Le tableau ci-dessous indique pour certains produits de la présente invention les valeurs des 150 exprimées en M/1 vis à vis des 4 agents agrégants et comparativement à la ticlopidine prise comme référence.

	Produit testé	* formule I avec R ₁ = CH ₃ R ₂ = CH ₃ R ₃ = -CH ₂ -O- 	* formule I avec R ₁ = H R ₂ = H R ₃ = 	* Ticlopidine	*
5	* Agent * agrégant	* * . HCl	* * . HCl	* *	* *
	* ADP 1,25 μ M/1	* 7.10 ⁻⁵	* 6.10 ⁻⁵	* 10 ⁻⁵	*
	*	*	*	*	*
10					
	* ADP 2,5 μ M/1	* 7,4.10 ⁻⁵	* 5,8.10 ⁻⁵	* 5.10 ⁻⁵	*
	*	*	*	*	*
15					
	* adrénaline 1 μ M/1	* 1,6.10 ⁻⁵	* 2,4.10 ⁻⁵	* 3,7.10 ⁻⁵	*
	*	*	*	*	*
20					
	* adrénaline 5 μ M/1	* 4.10 ⁻⁵	* 5.10 ⁻⁵	* 5,2.10 ⁻⁵	*
	*	*	*	*	*
25					
	* collagène	* > 10 ⁻⁴	* 5,2.10 ⁻⁵	* > 10 ⁻⁴	*
	* 50 μ g/ml	*	*	*	*
	*	*	*	*	*
30					
	* acide arachidonique	* > 10 ⁻⁴	* 1,5.10 ⁻⁵	*	*
	* 5.10 ⁻⁴ M/1	*	*	*	*
	*	*	*	*	*
	* 10 ⁻³ M/1	* > 10 ⁻⁴	* 5,4.10 ⁻⁵	*	*
	*	*	*	*	*
35					

Compte-tenu de leurs propriétés pharmacologiques les produits selon la présente invention pourront être employés en traitement au long cours, seuls ou associés, dans la prophylaxie des accidents thrombotiques artériels (par exemple, chez les patients porteurs de valves cardiaques artificielles, dans
5 la prévention des accidents vasculaires cérébraux, dans la prévention de l'infarctus du myocarde). Ils pourront être associés aux produits habituellement employés tels que l'héparine ou les fibrinolytiques dans le traitement des thromboses aiguës.

Les doses et schémas thérapeutiques seront fonction du sujet et de
10 l'affection à traiter. Les produits pourront être administrés par voie orale (par exemple sous forme de gélules, comprimés, gouttes buvables) ou par voie rectale (suppositoires). La posologie sera adaptée à chaque cas et pourra varier de 1 à 100 mg en une à trois prises pour la voie orale, ou de 1 à 100
15 mg en une ou deux prises pour la voie rectale.

20

25

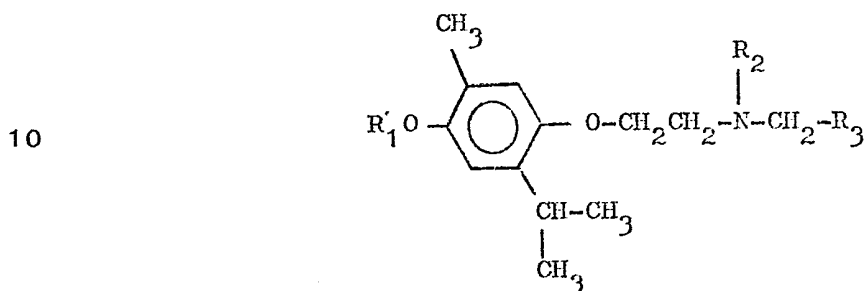
30

35

40

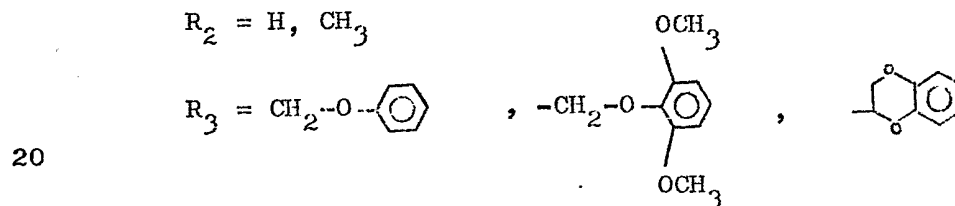
R E V E N D I C A T I O N S

1 - Application des produits de formule générale selon la revendication 1 du brevet numéro 81.06.832



15 avec $R_1 = H, CH_3, COCH_3$

$R_2 = H, CH_3$



sous forme de base libre ou de sels pharmacologiquement compatibles, à la prévention et au traitement des thromboses.

2 - Nouveaux médicaments administrés par voie orale ou rectale destinés à la prévention et au traitement des thromboses et contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un produit selon la revendication 1.

30

35

40