

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 646 351

(21) N° d'enregistrement national :

90 05547

(51) Int Cl⁵ : A 61 K 31/557.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 2 mai 1990.

(30) Priorité : US, 1^{er} mai 1989, n° 346.447.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOP « Brevets » n° 44 du 2 novembre 1990.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : *E.R. SQUIBB & SONS, INC., Société
constituée sous les lois de l'Etat de Delaware. — US.*

(72) Inventeur(s) : Miguel Angel Ondetti ; Martin Lawrence
Ogletree ; Don Navarro Harris.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet William J. Rezac.

(54) Utilisation d'un antagoniste des récepteurs de la thromboxane A₂ pour la fabrication d'un médicament servant à
inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant d'une angioplastie.

(57) Pour fabriquer un médicament servant à inhiber le vasos-
pasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angioplastie,
on utilise un antagoniste des récepteurs de la thromboxane A₂
qui est un analogue de 7-oxabicycloheptane prostaglandine.

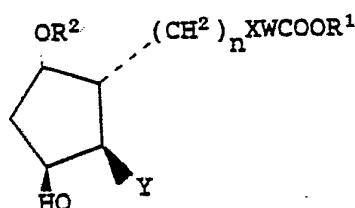
FR 2 646 351 - A1

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS
DE LA THROMBOXANE A₂ POUR LA FABRICATION
D'UN MEDICAMENT SERVANT A INHIBER LE VASOSPASME
ET L'AGREGATION PLAQUETTAIRE RESULTANT D'UNE ANGIOPLASTIE

5 La présente invention concerne l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de la thromboxane A₂, et plus particulièrement d'analogues de 7-oxabicycloprostaglandines, pour inhiber le vasospasme et l'agréga- tion plaquettaire résultant d'une angioplastie.

10 L'angioplastie coronaire transluminale percutanée ou angioplastie coronaire par cathéter à ballonnet (désignées toutes deux ci-après par le terme d'angioplastie) est une technique permettant de remodeler mécaniquement une artère de façon à réparer des lésions obstructives. En termes
 15 simples, cette technique consiste à introduire un cathéter, auquel est incorporé un ballonnet dégonflé, dans une artère bouchée et à gonfler le ballonnet afin de "rouvrir" l'artère. Cette technique s'est révélée très concluante dans les der- nières années, et dans bien des cas elle présente des avanta-
 20 ges significatifs de coût et de sécurité sur les autres métho- des médicales et chirurgicales de traitement des artères bouchées.

La demande de brevet européen 0 256 805 révèle des antagonistes des récepteurs de la thromboxane, de formule
 25 générale



30 dans laquelle

W est un groupement alkylène en C₁₋₇ linéaire ou ramifié;

X est un groupement -CH=CH- ou -CH₂CH₂- cis ou trans; et, Y est un groupement amine hétérocyclique saturé
 35 (fixé au noyau cyclopentane par l'intermédiaire de l'atome d'azote) dont le cycle comporte 5 à 8 éléments et (a) dont le noyau contient facultativement -O-, -S-, -SO₂-, ou -NR³ (R³ étant un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁₋₇ ou aralkyle

comportant une partie alkyle en C_{1-4}); et/ou (b) qui est facultativement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C_{1-4} ;

qui sont dits être utilisables, soit isolément
5 soit en association avec des inhibiteurs de la thromboxane synthase, pour le traitement d'affections vasculaires d'occlusion. Sont comprises dans la série des désordres vasculaires énumérés les complications péri- et post-opératoires faisant suite à l'angioplastie.

10 Des complications souvent associées à l'angioplastie sont la "resténose" et l'occlusion thrombotique aiguë de l'artère qui a été ouverte. Cette diminution du diamètre intérieur de l'artère et le blocage de celle-ci semblent eux-mêmes résulter d'une augmentation de l'agrégation
15 plaquettaire et du vasospasme. Il existe de nombreuses théories tentant d'expliquer le mécanisme de l'agrégation plaquettaire et du vasospasme faisant suite à l'angioplastie, et étant donné que ces mécanismes ne sont pas complètement élucidés, le choix d'un traitement approprié ne l'est pas non
20 plus.

Chesebro et al., dans un article intitulé Restenosis After Arterial Angioplasty : A Hemorrheologic Response to Injury, Am. J. Cardiol., 1987; 60:10B-16B, déclarent que la région de l'artère qui a été dilatée subit
25 généralement une dénudation de l'endothélium ayant pour résultat une croissance et une agrégation immédiates des plaquettes. Chesebro et al. révèlent en outre que la vasoconstriction qui se produit dans l'artère est directement liée au dépôt de plaquettes dans cette zone. Chesebro et al.
30 ont constaté que des agents tels que l'héparine, le dipyridamole, l'aspirine, la nitroglycérine et l'ibuprofen ont pour effet de réduire le dépôt de plaquettes et de thrombus. On a constaté que plusieurs autres agents, par exemple les bloqueurs des canaux du calcium et les antagonistes des récepteurs de la thromboxane A_2 , réduisaient le vasospasme mais
35 n'avaient aucun effet sur l'agrégation plaquettaire aux doses essayées. Chesebro et al. postulent en outre qu'il n'est pas évident que toutes les thérapies d'inhibition des plaquettes réussiront à réduire la resténose induite par l'angioplastie.

Harker, dans son article intitulé Role of Platelets and Thrombosis in Mechanisms of Acute Occlusion and Restenosis After Angioplasty, Am. J. Cardiol. 1987; 60:20B-28B, passe en revue les nombreuses voies par lesquelles peuvent se faire le dépôt et l'agrégation des plaquettes. En fait, l'agrégation plaquettaire met probablement en jeu la thromboxane A_2 , le diphosphate d'adénosine et des facteurs d'activation des plaquettes. Harker reconnaît que, si la réduction de l'occlusion vasculaire dans un certain nombre de désordres artériels a été démontrée par une modification pharmacologique connue du comportement des plaquettes, l'indication pour l'utilisation d'agents qui inhibent la fonction plaquettaire pour réduire la resténose après angioplastie n'est pas claire. Il semble en être ainsi en raison de l'absence de connaissances définitives sur la pathogenèse du processus de resténose et à cause de la théorie selon laquelle la formation de lésions résultant d'une atteinte mécanique, c'est-à-dire après angioplastie, n'est peut-être pas régie par les mêmes mécanismes que ceux qui sont responsables d'autres cas de sténose.

On pense de même que la survenue du vasospasme, c'est-à-dire du rétrécissement de l'artère, après angioplastie, est le résultat d'un certain nombre de facteurs possibles. Par exemple, LeVeen et al., dans Angioplasty-Induced Vasospasm in Rabbit Model, Mechanisms and Treatment, Investigative Radiology 1985; 20:938-944, révèlent que les causes de vasospasme induit par l'angioplastie sont vraisemblablement choisies entre 1) la réponse myogénique, c'est-à-dire un rétrécissement artériel réflexe après extension de la paroi artérielle; 2) la déplétion de deux substances vaso-dilatrices normalement présentes, la prostacycline (PGI_2) et le facteur relaxant d'origine endothéliale (EDRF), résultant de la dénudation de l'endothélium par le cathéter; 3) le dépôt de plaquettes qui, on le sait, libèrent les vaso-constricteurs du patient; et 4) le dépôt de plaquettes qui peuvent provoquer une thrombose, laquelle peut à son tour induire le vasospasme. LeVeen et al. ont constaté que le vérapamil, qui est un bloqueur des canaux du calcium, inversait le vasospasme après déclenchement mais était impuissant

à l'empêcher. On a de même constaté que le dazoxiben, un inhibiteur de la thromboxane synthase, réduisait le vasospasme, mais ne le supprimait pas ni ne l'empêchait.

Bien que la demande de brevet européen

5 0 256 805 sus-mentionnée révèle des antagonistes spécifiques des récepteurs de la thromboxane qui sont dits convenir à l'utilisation avec l'angioplastie, tous les antagonistes des récepteurs de la thromboxane peuvent ne pas se révéler utiles dans ce secteur de traitement. Par exemple, dans la
10 mesure où les antagonistes des récepteurs de la thromboxane inhibent la coagulation du sang, une hémorragie intramurale dans le vaisseau traité peut être une réaction défavorable éventuelle. De plus, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de la thromboxane pourrait avoir pour résultat une
15 régulation vers le haut des récepteurs de la thromboxane des plaquettes induisant éventuellement un risque de thrombose pour le vaisseau traité après la suppression du traitement. On pense aussi que certains antagonistes des récepteurs de la thromboxane peuvent avoir une activité
20 agoniste significative. Dans un exemple publié, Throm.Res., 58:181, 1987, des patients traités par le BM 13 177 ont en fait développé une angine de poitrine, et l'étude ultérieure de ce médicament a dû être interrompue

Si les agents de modification du comportement
25 des plaquettes (les antagonistes des récepteurs de la thromboxane par exemple), les vasodilatateurs et les substances similaires peuvent sembler constituer des choix évidents pour le traitement et/ou la prévention de la resténose et de l'occlusion thrombotique résultant de l'angioplastie,
30 la pléthore de mécanismes possibles et d'essais non concluants, comme indiqué ci-dessus, ne permet guère de prédire le succès ou l'échec d'un agent ou d'une famille d'agents donnés quelconque. C'est pourquoi des médicaments utilisables pour inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire
35 résultant de l'angioplastie constitueraient un apport utile à la technique médicale.

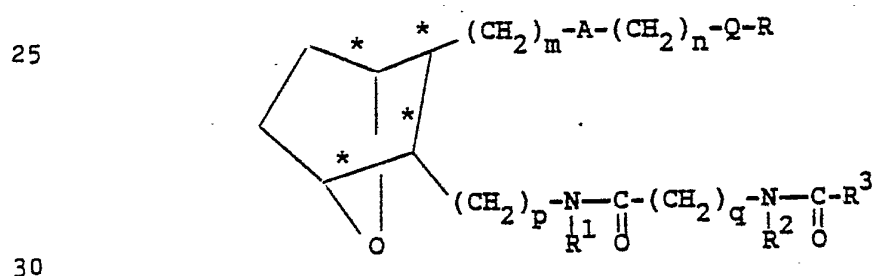
La présente invention a pour objet l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 pour la fabrication d'un médicament servant à inhiber le

vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angioplastie.

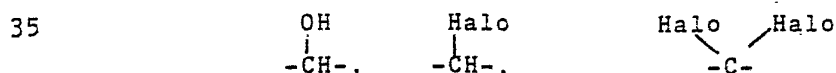
Le terme "antagoniste des récepteurs de la thromboxane A₂", tel qu'il est utilisé ici englobe les composés qui sont appelés antagonistes des récepteurs de la thromboxane A₂, antagonistes de la thromboxane A₂ et des endoperoxydes de prostaglandines, antagonistes des TP-récepteurs, ou antagonistes de la thromboxane, excepté dans la mesure où le composé est uniquement un inhibiteur de la synthèse de la thromboxane.

L'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A₂ qui est utilisé ici sera un analogue de 7-oxabicycloheptane prostaglandine et comprendra les analogues de 7-oxabicycloheptane diamide substitué prostaglandines qui sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 663 336, les analogues de 7-oxabicycloheptane amino substitué prostaglandines qui sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 416 896, et les analogues de 7-oxabicycloheptane prostaglandines qui sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 537 981.

Les analogues de 7-oxabicycloheptane diamide substitué prostaglandines que l'on peut utiliser ici, comme décrit dans le brevet E.U.A. N° 4 663 336, ont pour formule

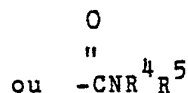


y compris tous leurs stéréo-isomères, formule dans laquelle m est un nombre de 0 à 4; A est -CH=CH- ou -CH₂-CH₂-; n est un nombre de 1 à 5; Q est -CH=CH-, -CH₂,



ou une liaison simple; R est CO₂H, CO₂alkyle, CO₂ métal

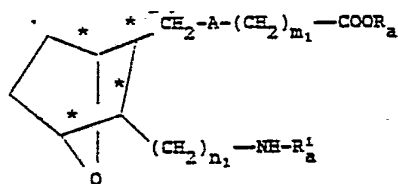
alcalin, CO_2 sel de polyhydroxyamine, $-\text{CH}_2\text{OH}$,



- 5 où R^4 et R^5 sont identiques ou différents et sont l'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur ou aryle, au moins l'un de R^4 et R^5 étant autre qu'un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur; p est un nombre de 1 à 4; R^1 est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur; q est un
- 10 nombre de 1 à 12; R^2 est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur; et R^3 est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryle, aryl-alkyle, alcoxy inférieur, arylalkyloxy, aryloxy, amine, alkylamine, arylalkylamine, arylamine,
- 15 $\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{alkyl inférieur-S-}, \end{array}$ $\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{aryl-S-}, \end{array}$ $\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{arylalkyl-S-}, \end{array}$

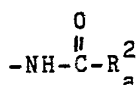
$\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{aryl-S-alkyl-}, \end{array}$ $\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{alkyl-S-alkyl-}, \end{array}$ $\begin{array}{c} (\text{O})_{n'} \\ \parallel \\ \text{arylalkyl-S-alkyle} \end{array}$
 (où n' est égal à 0, 1 ou 2), alkylaminoalkyle, arylamino-alkyle, arylalkylaminoalkyle, alcoxyalkyle, aryloxyalkyle ou arylalcoxyalkyle.

- 20 Les analogues de 7-oxabicycloheptane amino substitué prostaglandines que l'on peut utiliser ici, comme décrit dans le brevet E.U.A. N° 4 416 896, ont pour formule



- 30 y compris tous leurs stéréo-isomères, formule dans laquelle
 A est $\text{CH}=\text{CH}$ ou $(\text{CH}_2)_2$; m_1 est un nombre de 1 à 8; n_1 est un nombre de 0 à 5; R_a est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur; et R_a^1 est un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, alcoxy inférieur, aralcoxy ou

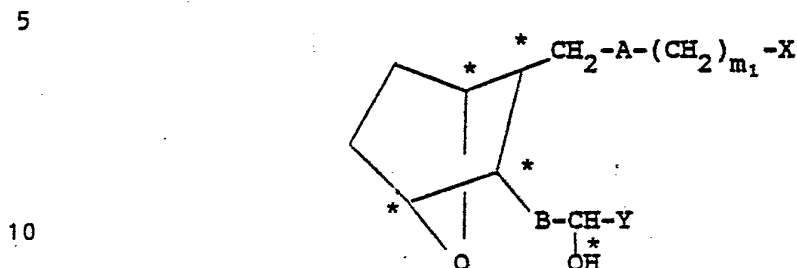
35



où R_a^2 est un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle, alcoxy, aryloxy, aralcoxy, alkylamine, arylamine ou aralkyl-

amine.

Les analogues de 7-oxabicycloheptane prostaglandines que l'on peut utiliser ici, comme décrit dans le brevet E.U.A. N° 4 537 981, ont pour formule



y compris tous leurs stéréo-isomères, formule dans laquelle A et B peuvent être identiques ou différents et A est

15 $\text{CH}=\text{CH}$ ou $(\text{CH}_2)_2$; B est $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{C}\equiv\text{C}$ ou $(\text{CH}_2)_2$; m_1 est un nombre de 1 à 8;

X est OH;



CO_2R_a où R_a est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;

25 ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CNH-Z} \end{array}$

où Z est l'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, aryle, $\text{SO}_2\text{-Q}_1$ (Q_1 étant un radical alkyle inférieur ou aryle),

30 ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-Q}_1 \end{array}$ ou OR_b^2 où R_b^2 est l'hydrogène, et Y est un radical alkyle, ou alkyle substitué; aryl-alkyle inférieur; alcényle; alcynyle, aryle; pyridyle; pyridyle substitué; pyridyl-alkyle inférieur; thiényle, thiényle substitué; thiényl-alkyle inférieur; cycloalkyle; cycloalkylalkyle; cycloalkylalkyle substitué;

35 ou phénoxyméthyle.

Des exemples préférés d'antagonistes des récepteurs de la thromboxane A_2 que l'on peut utiliser ici comprennent les 7-oxabicycloheptanes qui sont décrits dans

le brevet E.U.A. N° 4 537 981, notamment l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α (1E,3S*,4R*),4 α]]-7-[3-(3-hydroxy-4-phényl-1-pentényl)-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque; les analogues de 7-oxabicycloheptane amino substitué prostaglandines qui
 5 sont décrits dans le brevet E.U.A. N° 4 416 896, notamment l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α]]-7-[3-[[2-(phénylamino)carbonyl]hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque; les analogues de 7-oxabicycloheptane diamide substitué prostaglandines qui sont décrits dans le brevet E.U.A. N°
 10 4 663 336, notamment l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α]]-7-[3-[[[(1-oxoheptyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo [2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque et le tétrazole correspondant, et l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α]]-7-[3-[[[(4-cyclohexyl-1-oxobutyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-
 15 2-yl]-5-hepténoïque.

Les descriptions des brevets sus-mentionnés sont incorporées ici à titre de référence.

Dans la mise en oeuvre de la présente invention, l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A₂ peut être
 20 administré par la voie systémique, par exemple par voie orale ou parentérale, à des espèces mammifères telles que singes, chiens, chats, rats, hommes, etc., avant, pendant et/ou après l'angioplastie.

L'antagoniste des récepteurs de la thromboxane
 25 A₂ peut être incorporé à une forme posologique classique, telle que comprimé, capsule, élixir ou produit injectable. Les formes posologiques précédentes comprendront également le porteur, l'excipient, le lubrifiant, le tampon, l'agent antibactérien, l'agent de volume (tel que le mannitol), les
 30 anti-oxygène (acide ascorbique ou bisulfite de sodium), ou les produits similaires nécessaires. On préfère les formes posologiques orales, mais les formes parentérales sont tout aussi satisfaisantes.

En ce qui concerne les formules systémiques,
 35 des doses uniques ou fractionnées d'environ 0,1 à environ 2500 mg, de préférence d'environ 5 à 200 mg de une à quatre fois par jour, peuvent être administrées dans les formes

posologiques systémiques telles que celles qui sont décrites ci-dessus pendant une période prolongée, c'est-à-dire de quatre semaines à six mois, ou plus longtemps, en commençant au moment de l'angioplastie.

- 5 Les exemples suivants représentent des formes de réalisation préférées de la présente invention.

Exemple 1

On prépare une solution injectable d'antago-
 10 niste des récepteurs de la thromboxane A_2 en vue de son utilisation intraveineuse pour l'inhibition du vasospasme et de l'agrégation plaquettaire, à partir des ingrédients suivants :

Acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α ,4 α]]-7-[3-[[2-
 15 (phénylamino)carbonyl]hydrazino]-
 méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-
 5 hepténoïque (SQ 29 548) 2500 mg
 Parahydroxybenzoate de méthyle 5 mg
 Parahydroxybenzoate de propyle 1 mg
 20 Chlorure de sodium 25 g
 Eau pour injection, quantité suffisante
 pour faire 5 l

On dissout l'antagoniste des récepteurs de la
 thromboxane A_2 , les conservateurs et le chlorure de sodium
 25 dans 3 litres d'eau pour injection, puis on porte le volume à 5 litres. On filtre la solution sur un filtre stérile et on en remplit aseptiquement des ampoules prérépandues que l'on ferme ensuite avec des fermetures en caoutchouc prérépandues. Chaque ampoule contient une concentration de
 30 75 mg de principe actif pour 150 mg de solution.

Exemple 2

On prépare une solution injectable en vue de
 son utilisation pour inhiber le vasospasme et l'agrégation
 35 plaquettaire résultant de l'angioplastie, de la façon décrite dans l'Exemple 1, excepté que l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 est l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α
 (1E,3S*,4R*),4 α]]-7-[3-(3-hydroxy-4-phényl-1-pentényl)-7-oxa-

bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (SQ 28 668).

Exemple 3

On prépare, de la façon décrite dans l'Exemple
 5 1, une solution injectable d'antagoniste des récepteurs de la
 thromboxane A_2 en vue de son utilisation pour inhiber le
 vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angio-
 plastie, contenant de l'acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α]]-7-[3-
 [[[(1-oxoheptyl)-amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo-
 10 [2.2.1]-hept-2-yl]-5-hepténoïque (SQ 30 741) comme antago-
 niste des récepteurs de la thromboxane A_2 .

Exemple 4

On prépare, de la façon décrite dans l'Exemple
 15 1, une solution injectable en vue de son utilisation pour
 inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant
 de l'angioplastie, excepté que l'antagoniste des récepteurs
 de la thromboxane A_2 utilisé est l'acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α ,
 4 α]]-7-[3-[[[(4-cyclohexyl-1-oxobutyl)amino]acétyl]amino]
 20 méthyl]-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque (SQ
 31 491).

Exemple 5

Une formule d'antagoniste de la thromboxane A_2
 convenant à l'administration orale en vue de son utilisation
 25 pour inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire
 résultant de l'angioplastie, est décrite ci-dessous.

On prépare 1000 comprimés contenant chacun
 400 mg d'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 , à
 partir des ingrédients suivants :

30	Acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α]]-7-[3-[[[(1-oxoheptyl)amino] acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoi-	
	que (SQ 30 741)	400 g
	Amidon de maïs	50 g
	Gélatine	7,5 g
35	Avicel (cellulose microcristalline)	25 g
	Stéarate de magnésium	2,5 g

On mélange l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 et l'amidon de maïs avec une solution aqueuse de la gélatine. On sèche le mélange et on le broie en une poudre fine. On mélange l'Avicel, puis le stéarate de magnésium, avec granulation. On comprime ensuite le mélange résultant dans une presse à comprimés pour former 1000 comprimés contenant chacun 400 mg de principe actif.

Exemple 6

10 On prépare une formule de comprimé d'antagoniste de la thromboxane A_2 en vue de son utilisation pour inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angioplastie, de la façon décrite dans l'Exemple 5, excepté que l'on utilise le SQ 29 548 comme antagoniste
15 des récepteurs de la thromboxane A_2 à la place du SQ 30 741.

Exemple 7

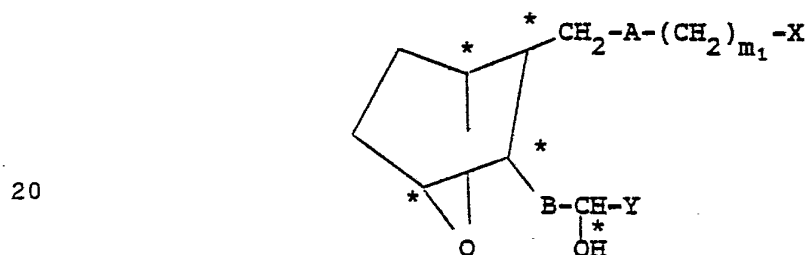
On prépare une formule de comprimé d'antagoniste de la thromboxane A_2 en vue de son utilisation pour
20 inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angioplastie, de la façon décrite dans l'Exemple 5, excepté que l'on utilise le SQ 28 668 à la place du SQ
30 741.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 pour la fabrication d'un médicament servant à inhiber le vasospasme et l'agrégation plaquettaire résultant de l'angioplastie chez une espèce mammifère, ledit antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 étant un analogue de 7-oxabicycloheptane prostaglandine.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'analogue de 7-oxabicycloheptane prostaglandine est un analogue de 7-oxabicycloheptane diamide substitué prostaglandine ou un analogue de 7-oxabicycloheptane amino substitué prostaglandine.

3. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'analogue de 7-oxabicycloheptane prostaglandine a pour formule



y compris tous ses stéréo-isomères, formule dans laquelle

A et B peuvent être identiques ou différents
et A est

$CH=CH$ ou $(CH_2)_2$; B est $CH=CH$, $C\equiv C$ ou $(CH_2)_2$; m_1 est un nombre de 1 à 8; X est OH;



CO_2R_a où R_a est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;
ou

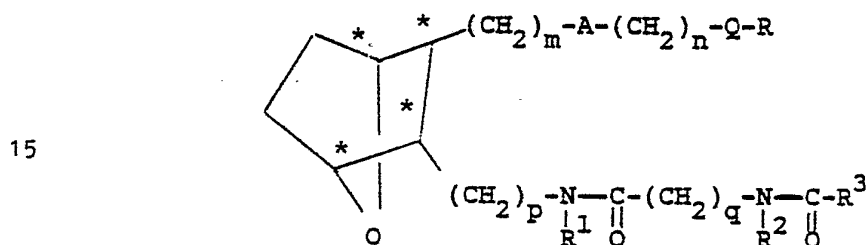


où Z est l'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, aryle, SO_2-Q_1 (Q_1 étant un radical alkyle inférieur ou aryle),

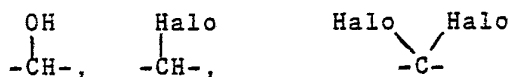


ou Q_b^2 où R_b^2 est l'hydrogène et Y est un radical alkyle;
alkyle substitué; aryl-alkyle inférieur; alcényle; alcynyle,
5 aryle; pyridyle; pyridyle substitué; pyridyl-alkyle inférieur;
thiényne, thiényne substitué; thiényl-alkyle inférieur;
cycloalkyle; cycloalkylalkyle; cycloalkylalkyle substitué;
ou phénoxy méthyle.

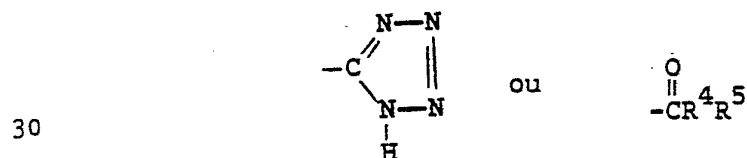
4. Utilisation selon la revendication 2, dans
10 laquelle l'analogue de 7-oxabicycloheptane diamide substitué
prostaglandine a pour formule



y compris tous ses stéréo-isomères, formule dans laquelle m
20 est un nombre de 0 à 4; A est $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; n est un
nombre de 1 à 5; Q est $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2$,



25 ou une liaison simple; R est CO_2H , CO_2 alkyle, CO_2 métal
alcalin, CO_2 sel de polyhydroxyamine, $-\text{CH}_2\text{OH}$,



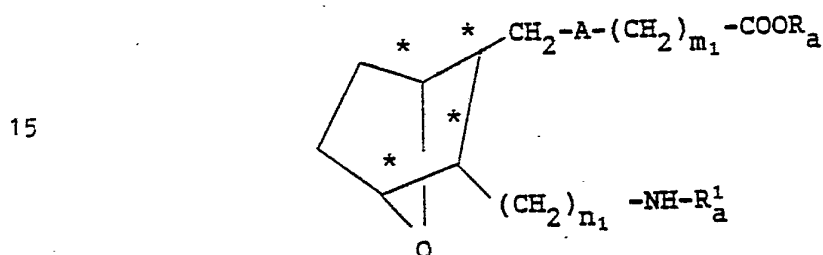
où R^4 et R^5 sont identiques ou différents et sont l'hydro-
gène ou un groupement alkyle inférieur, hydroxy, alcoxy
inférieur ou aryle, au moins l'un de R^4 et R^5 étant autre
35 qu'un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur; p est un nombre
de 1 à 4; R^1 est l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur;
q est un nombre de 1 à 12; R^2 est l'hydrogène ou un radical
alkyle inférieur; et R^3 est l'hydrogène ou un radical alkyle

inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryle, arylalkyle, alcoxy inférieur, arylalkyloxy, aryloxy, amine, alkylamine, arylalkylamine, arylamine,

alkyl inférieur ---S--- , aryl-S-, arylalkyl-S-,

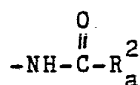
5 aryl-S-alkyl-, alkyl-S-alkyl-, arylalkyl-S-alkyle
(où n' est égal à 0, 1 ou 2), alkylaminoalkyle, arylamino-alkyle, arylalkylaminoalkyle, alcoxyalkyle, aryloxyalkyle ou arylalcoxyalkyle.

5. Utilisation selon la revendication 2, dans
10 laquelle l'analogue de 7-oxabicycloheptane amino substitué
prostaglandine a pour formule



20 y compris tous ses stéréo-isomères, formule dans laquelle
A est CH=CH ou $(\text{CH}_2)_2$; m_1 est un nombre de 1 à 8; n_1 est un
nombre de 0 à 5; R_a est l'hydrogène ou un radical alkyle
inférieur; et R_a^1 est un radical alkyle inférieur, aryle,
aralkyle, alcoxy inférieur, aralcoxy ou

25



où R_a^2 est un radical alkyle inférieur, aryle, aralkyle,
alcoxy, aryloxy, aralcoxy, alkylamine, arylamine ou aralkyl-
30 amine.

6. Utilisation selon la revendication 1, dans
laquelle l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2
est l'acide [1S-[1 α ,2 α (Z),3 α (1E,3S*,4R*),4 α]]-7-[3-(3-hydroxy-
4-phényl-1-pentényl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepté-
35 noïque.

7. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 est l'acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α]]-7-[3-[[[(1-oxoheptyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque ou le tétrazole correspondant.

8. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 est l'acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α]]-7-[3-[[[(4-cyclohexyl-1-oxobutyl)amino]acétyl]amino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.

9. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'antagoniste des récepteurs de la thromboxane A_2 est l'acide [1S-[1 α , 2 α (Z), 3 α , 4 α]]-7-[3-[[2-(phénylamino)carbonyl]hydrazino]méthyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-5-hepténoïque.