

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 948 027

②1 N° d'enregistrement national : **09 54977**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/53** (2006.01), A 61 P 9/10, 13/12

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.07.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.01.11 Bulletin 11/03.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *MERCK SANTE Société par actions
simplifiée — FR et INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE
ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : MESANGEAU DIDIER, LEVERVE
XAVIER et CRAVO DANIEL.

⑦3 Titulaire(s) : MERCK SANTE Société par actions sim-
plifiée, INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE (INSERM).

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤4 DERIVES AMINES DE DIHYDRO-1,3,5-TRIAZINE POUR LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DES
MALADIES ASSOCIEES A UNE ISCHEMIE ET/OU UNE REPERFUSION.

⑤7 L'invention concerne des dérivés aminés de dihydro-
1,3,5-triazine, utiles pour le traitement et/ou la prévention de
maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion,
notamment les complications cardiaques et rénales.

FR 2 948 027 - A1



Dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine pour leur utilisation dans le traitement des maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion

Domaine de l'invention

- 5 L'invention concerne des dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine, utiles pour le traitement et/ou la prévention de maladies induites par une ischémie et/ou une reperfusion, notamment les complications cardiaques et rénales.

Arrière-plan technique

- 10 Les ischémies myocardiques sont définies comme un déséquilibre entre besoins et apports en oxygène. Ce déséquilibre conduit à un désordre de la fonction cardiaque. Les ischémies myocardiques sont, dans la grande majorité des cas, causées par une insuffisance de la circulation sanguine vers le tissu musculaire cardiaque, privant ainsi les cellules myocardiques de leur apport en
- 15 oxygène ou diminuant drastiquement cet apport. Ces ischémies peuvent être dues à l'obstruction d'un vaisseau (thrombose), à la réduction du diamètre interne d'une artère (sténose), ou à une diminution du flux sanguin coronarien (hypoperfusion) tel que dans les états d'insuffisance circulatoire liés à un sepsis sévère avec choc endotoxinémique. A ce titre, il convient de noter que le sepsis sévère entraîne
- 20 également un dysfonctionnement hémodynamique avec une dépression myocardique directe. A l'heure actuelle, toutefois, il n'est pas clair quel mécanisme est prédominant dans la diminution de la fonction du myocarde, l'hypoperfusion ou la dépression myocardique par des cytokines circulants.

- Les infarctus sont une des conséquences majeures des ischémies. Le terme
- 25 d'infarctus définit un foyer circonscrit de nécrose tissulaire. Ainsi, l'infarctus du myocarde entraîne la destruction d'une partie du cœur du fait de la mort des cellules du muscle cardiaque. L'infarctus du myocarde est un événement très fréquent. A titre d'exemple, on estime qu'en France, environ 180 000 à 200 000 personnes par an sont affectées par cette maladie, prédominante chez l'homme.
- 30 Elle apparaît, en priorité, chez les sujets ayant des facteurs de risques cardiovasculaires tels que la consommation de tabac, l'obésité, un diabète, une hyperlipidémie ou une hypertension artérielle. L'étendue de l'infarctus du

myocarde est un élément déterminant pour la récupération fonctionnelle contractile du myocarde et du pronostic à long terme des patients.

L'infarctus aigu du myocarde ("Acute Myocardial Infarction", "AMI") constitue une urgence cardiologique absolue qui implique une prise en charge par des services médicaux et hospitaliers spécialisés avec un traitement de la phase aiguë
5 ayant pour but de reperfusion le muscle cardiaque ischémique et de prévenir et/ou limiter les complications possibles liées à l'infarctus entraînant fréquemment le décès des patients dans les premières heures ou les premiers jours.

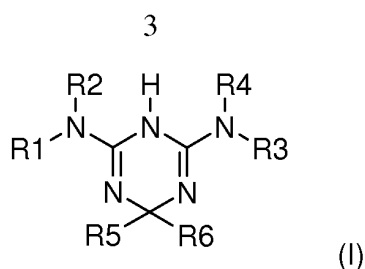
La reperfusion se définit comme le rétablissement d'une circulation sanguine
10 adéquate au sein d'un tissu ischémique permettant d'atteindre à nouveau l'équilibre entre besoins et apports en oxygène. La reperfusion lors d'interruption complète du flux sanguin coronarien est généralement effectuée par désobstruction de l'artère occluse.

Bien que la reperfusion protège incontestablement les cellules myocardiques
15 de la mort cellulaire causée par la persistance de l'ischémie, elle s'accompagne aussi d'effets délétères sur la fonction contractile (sidération myocardique), le rythme cardiaque (survenue d'arythmies) et la perfusion tissulaire ("no-reflow"). Des données récentes indiquent même que la reperfusion peut aussi paradoxalement tuer une partie des cellules reperfusées (nécrose de reperfusion).

Lors de la reperfusion de l'infarctus du myocarde, des médicaments
20 appartenant à des classes thérapeutiques différentes telles que, par exemple, celles des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire comme l'acide acétylsalicylique, celle des bêta-bloquants, celle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou celle des statines ont un apport bénéfique sur le pronostic des patients. Toutefois,
25 aucun de ces médicaments ou d'autres médicaments disponibles actuellement administrés lors de la reperfusion n'est capable de limiter la taille de l'infarctus du myocarde.

Une situation ischémique peut également entraîner une altération du fonctionnement normal d'autres organes comme le rein (Zhao, Jing ; Dong, and al.
30 Guoji Bingli Kexue Yu Linchuang Zazhi (2007), 27(6), 539-544) ou le cerveau (Zhu, Xia-Ling, Neuroscience Letters, 2009).

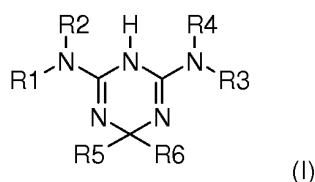
Par ailleurs, il est connu du brevet européen EP 1250 328, des dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine de formule générale (I) suivante :



Il a pu être démontré que ces composés présentait une activité antidiabétique dans un modèle expérimental de diabète non insulino-dépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine.

La présente invention découle de la mise en évidence inattendue, par les inventeurs, que les dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine de formule (I) permettent d'améliorer le traitement et/ou la prévention de maladies associées à l'ischémie et/ou la reperfusion, notamment les complications cardiaques et rénales. Plus particulièrement, il a été mis en évidence que le composé E 008, permettait de réduire la production de ROS par le complexe I de la chaîne respiratoire des cellules endothéliales, en inhibant le flux électronique inverse. En outre, ce composé permet d'empêcher la perte de potentiel de la membrane mitochondriale et de réduire l'ouverture du pore transitoire de perméabilité (PTP) mitochondrial, notamment lors d'évènements d'ischémie et/ou de reperfusions.

La présente invention a ainsi pour objet un composé de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R1, R2, R3, et R4 sont choisis indépendamment parmi les groupes :
 - H,
 - alkyle (C1-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), alkényle (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkyne (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5),
 - cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5),
 - hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

- aryl (C6-C14) alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

5 - aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

10 - hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

15 R1 et R2, d'une part, et R3 et R4, d'autre part, pouvant former avec l'atome d'azote un cycle à n chaînons (n compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou plusieurs groupements suivants : amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou
20 carboxyéthyle,

- R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

25 -alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

30 -alkényle (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-alkynyle (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-

C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-aryl (C6-C14) alkyle (C1-C5) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 pouvant former avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

ou pouvant former avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy

(C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

- 5 R5 et R6 pouvant également représenter ensemble le groupement =O ou =S, l'atome d'azote d'un groupe hétérocycloalkyle ou hétéroaryle pouvant être substitué par un groupe alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), aryle(C6-C14), aryl(C6-C14)alkyle(C1-C5) ou acyle(C1-C6),
- 10 ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables,
- pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention des lésions, troubles ou maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à

15 la prévention et/ou au traitement d'une lésion, d'un trouble ou d'une maladie associée à une ischémie et/ou une reperfusion.

La présente invention concerne également une méthode de prévention et/ou de traitement d'une pathologie associée à une ischémie et/ou une reperfusion chez un patient, dans laquelle on administre audit patient une quantité

20 prophylactiquement ou thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

Description détaillée de l'invention

Par cycle à m chaînons formé par R5 et R6, on entend en particulier un cycle

25 saturé tel qu'un groupe cyclohexyle, pipéridinyle ou tétrahydropyrannyle.

Par groupe polycyclique formé par R5 et R6, on entend un groupe polycyclique carboné éventuellement substitué et en particulier un reste de stéroïde.

Un groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R5

30 est l'hydrogène.

Un autre groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R5 et R6 forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons, (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs

hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou plusieurs groupements suivants:

alkyle (C1-C5), amino, hydroxy, alkylamino(C1-C5), alkoxy(C1-C5), alkylthio(C1-C5), aryle (C6-C14), aryl(C6-C14)-alkoxy(C1-C5), ou forment avec
 5 l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

10 Un autre groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou
 15 carboxyéthyle.

L'invention se rapporte également aux formes tautomères, aux énantiomères, diastéréoisomères, épimères et aux sels organiques ou minéraux des composés de formule générale (I).

20

Les composés de l'invention de formule (I) définis tels que précédemment possédant une fonction suffisamment acide ou une fonction suffisamment basique ou les deux, peuvent inclure les sels correspondants d'acide organique ou minéral ou de base organique ou minérale pharmaceutiquement acceptables.

25 En particulier, les composés de formule générale (I) possèdent des atomes d'azote basiques qui peuvent être monosalifiés ou disalifiés par des acides organiques ou minéraux.

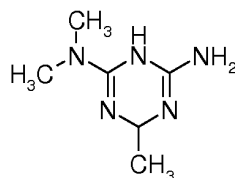
De préférence, R6 est un groupe alkyle (C1-C20), notamment un groupe
 30 méthyle.

De préférence, R1 et/ou R2 représente(nt) un groupe alkyle (C1-C20), notamment un groupe méthyle.

De préférence, R3 et/ou R4 représente(nt) un atome d'hydrogène.

De préférence, R1 et R2 sont un groupe méthyle et R3 et R4 représentent un hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) préférés, on peut citer notamment le composé E 008 de formule (Ia) :



(Ia)

ainsi que ses formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et/ou sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci,

Selon un autre aspect, l'invention concerne un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de maladies associées à l'ischémie et/ou la reperfusion, notamment les complications cardiaques ou rénales. Comme exemple de pathologies cardiaques, on peut citer notamment l'arythmie cardiaque, l'infarctus du myocarde ou la crise cardiaque.

Selon la présente invention, les radicaux « alkyle » représentent des radicaux hydrocarbonés saturés, en chaîne droite ou ramifiée, de 1 à 20 atomes de carbone, de préférence de 1 à 5 atomes de carbone. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont linéaires, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, décyle, dodécyle, hexadécyle, et octadécyle. On peut notamment citer, lorsqu'ils sont ramifiés ou substitués par un ou plusieurs radical alkyle, les radicaux isopropyle, tert-butyl, 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylpentyle et 3-méthylheptyle.

Les radicaux « alkoxy » selon la présente invention sont des radicaux de formule –O-Alkyle, l'alkyle étant tel que défini précédemment.

« Alkylthio » désigne un groupe alkyl-S-, le groupe alkyle étant tel que défini ci-dessus.

« Alkylamino » désigne un groupe alkyl-NH-, le groupe alkyle étant tel que défini ci-dessus.

Parmi les atomes d'halogène, on cite plus particulièrement les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

Les radicaux « alkényle » représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations éthyléniques. Parmi les radicaux alkényle, on peut notamment citer les radicaux allyle ou vinyle.

Les radicaux « alkynyle » représentent des radicaux hydrocarbonés, en chaîne droite ou linéaire, et comprennent une ou plusieurs insaturations acétyléniques. Parmi les radicaux alkynyle, on peut notamment citer l'acétylène.

Le radical « cycloalkyle » est un radical hydrocarboné mono-, bi- ou tricyclique saturé ou partiellement insaturé, non aromatique, de 3 à 10 atomes de carbone, tel que notamment le cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle, ainsi que les cycles correspondants contenant une ou plusieurs insaturations.

Les radicaux « hétérocycloalkyles » désignent les systèmes mono ou bicycliques, saturés ou partiellement insaturés, non aromatiques, de 3 à 8 atomes de carbone, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O ou S.

« Aryle » désigne un système aromatique hydrocarboné, mono ou bicyclique de 6 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux aryle, on peut notamment citer le radical phényle ou naphtyle, plus particulièrement substitué par un moins un atome d'halogène.

Les radicaux « arylalkyles » ou « aralkyles » sont des radicaux aryl-alkyl-, les groupes aryles et alkyles étant tels que définis ci-dessus. Parmi les radicaux arylalkyle, on peut notamment citer le radical benzyle ou phénétyle.

« Aryloxy » désigne un groupe aryl-O-, le groupe aryl étant tel que défini ci-dessus.

« Arylalkoxy » désigne un groupe aryl-alkoxy-, les groupes aryles et alkoxy étant tels que définis ci-dessus.

Les radicaux « hétéroaryles » désignent les systèmes aromatiques comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, mono ou bicyclique, de 5 à 10 atomes de carbone. Parmi les radicaux hétéroaryles, on pourra citer le pyrazinyle, le thiényl, l'oxazolyle, le furazanyl, le pyrrolyl, le 1,2,4-thiadiazolyle, le naphthyridinyle, le pyridazinyle, le quinoxalinyle,

le phtalazinyle, l'imidazo[1,2-a]pyridine, l'imidazo[2,1-b]thiazolyle, le cinnolinyle, le triazinyle, le benzofurazanyle, l'azaindolyle, le benzimidazolyle, le benzothiényne, le thiénopyridyle, le thiénopyrimidinyle, le pyrrolopyridyle, l'imidazopyridyle, le benzoazaindole, le 1,2,4-triazinyle, le benzothiazolyle, le furanyle, l'imidazolyle, l'indolyle, le triazolyle, le tétrazolyle, l'indolizinyle, l'isoxazolyle, l'isoquinolinyle, l'isothiazolyle, l'oxadiazolyle, le pyrazinyle, le pyridazinyle, le pyrazolyle, le pyridyle, le pyrimidinyle, le purinyle, le quinazolinyle, le quinolinyle, l'isoquinolyle, le 1,3,4-thiadiazolyle, le thiazolyle, le triazinyle, l'isothiazolyle, le carbazolyle, ainsi que les groupes correspondants issus de leur fusion ou de la fusion avec le noyau phényle

« Carboxyalkyle » désigne un groupe HOOC-alkyl-, le groupe alkyle étant tel que défini ci-dessus. Comme exemple de groupes carboxylakyles, on peut citer notamment le carboxyméthyle ou le carboxyéthyle.

L'expression « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence aux sels d'addition acide relativement non toxiques, inorganiques et organiques, et les sels d'addition de base, des composés de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés *in situ* pendant l'isolement final et la purification des composés. En particulier, les sels d'addition acide peuvent être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme épurée avec un acide organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Parmi les exemples de sels d'addition acide on trouve les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphtoates, acide gentisique, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinate-laurylsulfonate, et analogues (Voir par exemple S.M. Berge et al. « Pharmaceutical Salts » *J. Pharm. Sci.*, 66 :p.1-19 (1977)). Les sels d'addition acide peuvent également être préparés en faisant réagir séparément le composé purifié sous sa forme acide avec une base organique ou inorganique et en isolant le sel ainsi formé. Les sels d'addition acide comprennent les sels aminés et métalliques. Les sels métalliques adaptés comprennent les sels de sodium,

potassium, calcium, baryum, zinc, magnésium et aluminium. Les sels de sodium et de potassium sont préférés. Les sels d'addition inorganiques de base adaptés sont préparés à partir de bases métalliques qui comprennent hydruure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc. Les sels d'addition aminés de base adaptés sont préparés à partir d'amines qui ont une alcalinité suffisante pour former un sel stable, et de préférence comprennent les amines qui sont souvent utilisées en chimie médicinale en raison de leur faible toxicité et de leur acceptabilité pour l'usage médical : ammoniac, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diéthanolamine, procaine, N-benzyl-phénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium, triéthylamine, dibenzylamine, éphénamine, dehydroabiétylamine, N-éthylpiperidine, benzylamine, tétra-méthylammonium, tétraéthylammonium, méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, éthylamine, acides aminés de base, par exemple lysine et arginine, et dicyclohexylamine, et analogues.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans EP 1 250 328.

Les composés pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentés sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, permuqueuse ou percutanée.

Les compositions pharmaceutiques incluant ces composés de formule (I) seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de suppositoires ou de capsules rectales, de solutions ou de suspensions, pour l'usage percutané dans un solvant polaire, pour l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou de la cellulose microcristalline, les carbonates alcalinoterreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

5 Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

10 La posologie peut varier dans les limites importantes (0.5 mg à 1000 mg) en fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

L'expression « lésions, troubles ou maladies associées à une ischémie-reperfusion » désigne l'ensemble des lésions, troubles ou maladies dont le
15 déclenchement ou l'entretien trouve son origine, au moins partiellement, dans l'ischémie et/ou la reperfusion. Elle désigne également les lésions, troubles ou maladies qui sont la conséquence d'un événement ischémique et/ou de reperfusion.

De préférence, les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles
20 pour le traitement et/ou la prévention des complications cardiaques, notamment de l'arythmie cardiaque, de l'infarctus du myocarde ou de l'hypertrophie cardiaque, celle-ci induisant généralement une insuffisance cardiaque.

Selon un autre mode préférentiel, les composés de formule (I) sont utiles pour le traitement ou la prévention de complications rénales.

25 Selon encore un autre mode préférentiel, les composés de formule (I) sont utiles pour le traitement ou la prévention de complications cérébrales, notamment des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Figure

30 La figure 1 représente les cellules mitochondriales non traitées (témoin), ou traitées avec de la metformine ou l'E 008, incubées avec la sonde fluorescente ester méthylique de tétraméthylrhodamine (TMRM) et observées en microscopie confocale : avant le traitement (basal), après 60 min d'ischémie (Isch 60'), après

90 min de reperfusion (Reperf 90') et après 120 min de reperfusion (Reperf 120') (Figure 1).

5 **Exemple**

Evaluation de l'effet protecteur de E 008 sur des dommages vasculaires induits par une ischémie/reperfusion

10 L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet protecteur du composé E 008 sur des dommages vasculaires induits par une ischémie/reperfusion, en mesurant l'effet de l'E 008 sur la perte du potentiel de membrane mitochondriale induite par une ischémie/reperfusion.

15 **Matériel et méthodes**

Culture cellulaire

La lignée de cellules endothéliales microvasculaires dermiques humaines immortalisées HMEC-1 a été utilisée.

20 ***Traitement***

Les cellules ont été traitées selon le schéma suivant :

- groupe témoin : pas de traitement, suivi d'une ischémie de 60 min et une reperfusion de 120 min.
- groupe metformine : incubation avec de la metformine à une concentration de 10 mM pendant 30 mn, suivie d'une ischémie de 60 min et une reperfusion de 120 min.
- groupe E 008 : incubation avec le composé E 008 à une concentration de 10 mM pendant 30 min suivie d'une ischémie de 60 min et une reperfusion de 120 min.

30

Mesure du potentiel de membrane mitochondrial

Afin de mesurer le potentiel mitochondrial, les cellules ont été incubées, pendant toute la durée du traitement ci-dessus, avec la sonde fluorescente tétraméthylrhodamine méthylester (TMRM) à une concentration de 30 nM.

Elles ont été analysées en microscopie confocale avant le traitement, après
5 60 min d'ischémie, après 90 min de reperfusion et après 120 min de reperfusion (Figure 1).

Résultats

Dans le groupe témoin comme dans les groupes traités, la période d'ischémie n'a pas modifié le potentiel de membrane mitochondrial.

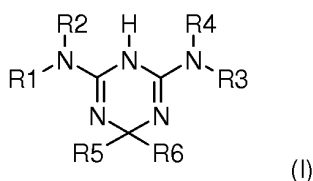
10 En revanche, la reperfusion de 90 min a entraîné une perte importante du potentiel de membrane mitochondrial dans le groupe témoin. Le potentiel membranaire a même disparu au bout de 120 min de reperfusion, ce qui implique que les cellules sont mortes.

Au contraire, les cellules traitées avec la metformine et l'E 008 ont vu leur
15 potentiel de membrane mitochondrial protégé des dommages induits par la reperfusion. L'E 008 présente même un meilleur effet protecteur contre la perte de potentiel de membrane que la metformine.

L'E 008 présente donc un effet de protection cellulaire après une ischémie
20 et une reperfusion. En particulier, ce composé réduit la perte de potentiel de membrane mitochondrial induite par une ischémie. Cet effet observé pourrait être dû à l'effet inhibiteur de l'E 008 sur les pores de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP), qui réduit l'ouverture des MPTP. Ces résultats démontrent que l'E 008 pourrait contribuer à la protection cardiaque et rénale après une phase
25 d'ischémie.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (I) :



5 dans laquelle :

R1, R2, R3, et R4 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

- H,
- alkyle (C1-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), alkènyle (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkyne (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5),
- cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5),
- hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)
- 15 - aryl (C6-C14) alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,
- aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,
- 20 - hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,
- 25 R1 et R2, d'une part, et R3 et R4, d'autre part, pouvant former avec l'atome d'azote un cycle à n chaînons (n compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou
- 30 plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou

plusieurs groupements suivants : amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

5

R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

10 -alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

15 -alkényle (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-alkynyle (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

20 -cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

25 -hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

30 -aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

- aryl (C6-C14) alkyle (C1-C5) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 pouvant former avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

ou pouvant former avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 pouvant également représenter ensemble le groupement =O ou =S, l'atome d'azote d'un groupe hétérocycloalkyle ou hétéroaryle pouvant être substitué par un groupe alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), aryle(C6-C14), aryl(C6-C14)alkyle(C1-C5) ou acyle(C1-C6),

ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables,

pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une lésion, d'un trouble ou d'une maladie associée à une ischémie et/ou une reperfusion.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 est l'hydrogène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 et
5 R6 :

- forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons (m compris entre 3 et 8), comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5),
10 alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,
- ou forment avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-
15 C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 est un groupe alkyle (C2-C20) substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle
20 (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 et
25 R6 sont choisis parmi des groupes alkyle (C1-C20) substitués ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

30 6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle R6 est un groupe alkyle (C1-C20).

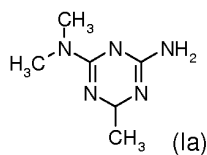
7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, dans laquelle R6 est un groupe méthyle.

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle R1 et/ou R2 représente(nt) un groupe alkyle (C1-C20).

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle R1 et R2 représentent un groupe méthyle.

11. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle R3 et/ou R4 représente(nt) un atome d'hydrogène.

12. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule (I) est le composé de formule (Ia):



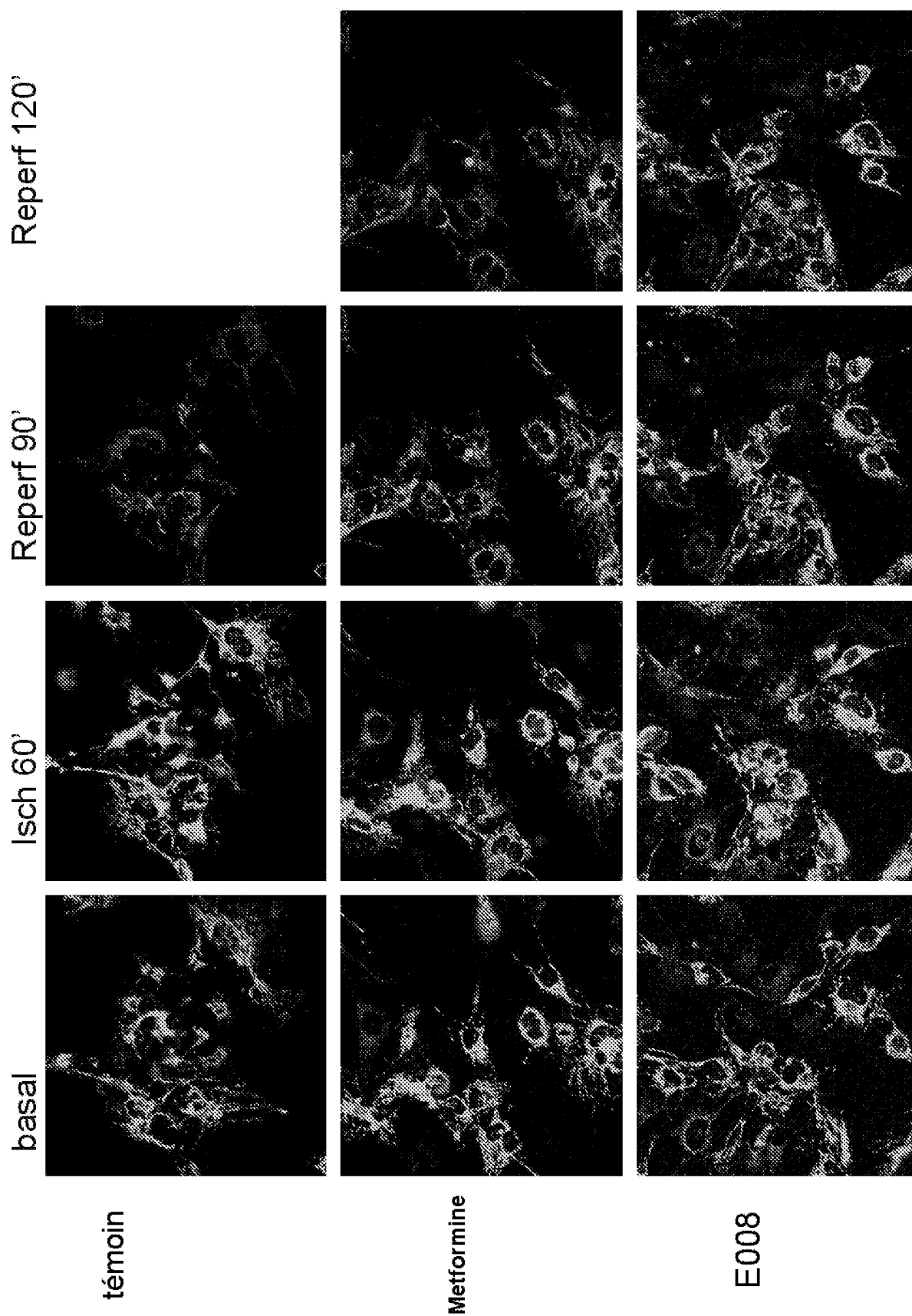
ainsi que ses formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et/ou sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci,

13. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de complications cardiaques, rénales, cérébrales.

14. Composé de formule (I) selon la revendication 13 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de l'arythmie cardiaque, de l'infarctus du myocarde ou de l'insuffisance cardiaque.

15. Composé de formule (I) selon la revendication 13 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'accidents vasculaires cérébraux.

1/1





RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 724299
FR 0954977

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 01/55122 A1 (LIPHA [FR]; MOINET GERARD [FR]; CRAVO DANIEL [FR]; DOARE LILIANE [FR];) 2 août 2001 (2001-08-02)	1-7,9-13	A61K31/53 A61P9/10 A61P13/12
A	* revendication 13 * * revendications 10-11 * * page 6, ligne 3 - page 7, ligne 4 * -----	14-15	
A	FR 2 896 159 A1 (MERCK SANTE SOC PAR ACTIONS SI [FR]) 20 juillet 2007 (2007-07-20) * revendications 1, 7, 26 * -----	1-7,9-15	
A	FR 2 853 650 A1 (MERCK SANTE SAS [FR]) 15 octobre 2004 (2004-10-15) * revendications 14-17 * -----	1-7,9-15	
A	WO 2009/049157 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DING YUN [US]; THALJI REEMA K [US]; MARI) 16 avril 2009 (2009-04-16) * revendications 1-18 * -----	1-7,9-15	
A	EP 1 247 809 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 9 octobre 2002 (2002-10-09) * alinéas [0043] - [0045]; revendications 1-13 * -----	1-7,9-15	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
T	MA X ET AL: "Synthesis and in vitro evaluation of 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives as neuronal voltage-gated sodium channel blockers" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 19, 1 octobre 2009 (2009-10-01), pages 5644-5647, XP026624055 ISSN: 0960-894X [extrait le 2009-08-15] * le document en entier * -----	1-7,9-15	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15 janvier 2010		Renard, Delphine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0954977 FA 724299**

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 **15-01-2010**

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
WO 0155122	A1	02-08-2001	AT 332294 T	15-07-2006
			AU 782307 B2	21-07-2005
			AU 3560301 A	07-08-2001
			BG 106933 A	31-07-2003
			BR 0107815 A	29-10-2002
			CA 2397636 A1	02-08-2001
			CN 1404472 A	19-03-2003
			CZ 20022462 A3	16-04-2003
			DE 60121294 T2	30-08-2007
			DK 1250328 T3	30-10-2006
			EE 200200414 A	15-10-2003
			EP 1250328 A1	23-10-2002
			ES 2267715 T3	16-03-2007
			FR 2804113 A1	27-07-2001
			HK 1050529 A1	29-09-2006
			HR 20020625 A2	31-10-2003
			HU 0204087 A2	28-04-2003
			IS 6467 A	11-07-2002
			JP 2003520858 T	08-07-2003
			MA 25650 A1	31-12-2002
			MX PA02007232 A	15-10-2003
			NO 20023532 A	25-09-2002
			OA 12165 A	08-05-2006
			PL 357191 A1	26-07-2004
			PT 1250328 E	31-10-2006
			SK 9762002 A3	02-05-2003
			US 2003109530 A1	12-06-2003
			ZA 200205314 A	18-05-2005
FR 2896159	A1	20-07-2007	AR 059032 A1	12-03-2008
			AU 2006334734 A1	19-07-2007
			CA 2640897 A1	19-07-2007
			CN 101355933 A	28-01-2009
			EA 200801676 A1	30-12-2008
			EP 1971330 A2	24-09-2008
			WO 2007079917 A2	19-07-2007
			JP 2009523142 T	18-06-2009
			KR 20080088630 A	02-10-2008
FR 2853650	A1	15-10-2004	AT 425151 T	15-03-2009
			AU 2004228125 A1	21-10-2004
			BR PI0409258 A	28-03-2006
			CA 2521879 A1	21-10-2004
			CN 1771233 A	10-05-2006
			DK 1611111 T3	18-05-2009
			EP 1611111 A2	04-01-2006

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0954977 FA 724299**

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 **15-01-2010**

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 2853650	A1	WO 2004089917 A2	21-10-2004	
		ES 2321718 T3	10-06-2009	
		HK 1088002 A1	02-01-2009	
		JP 2006522753 T	05-10-2006	
		KR 20050120791 A	23-12-2005	
		MX PA05010764 A	12-12-2005	
		RU 2344131 C2	20-01-2009	
		SI 1611111 T1	31-08-2009	
		US 2006223803 A1	05-10-2006	
		ZA 200509071 A	25-04-2007	

WO 2009049157	A1	16-04-2009	AUCUN	

EP 1247809	A2	09-10-2002	BR 0201004 A	07-01-2003
			CA 2379791 A1	30-09-2002
			JP 2002326987 A	15-11-2002
			MX PA02003323 A	05-11-2002

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82