(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
16 décembre 2010 (16.12.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/142890 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/4535 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/051088

(22) Date de dépôt international :
3 juin 2010 (03.06.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0953845 10 juin 2009 (10.06.2009) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **NEUREVA** [FR/FR]; 300 rue des Graves, F-34980 Saint Clement de Riviere (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant *(pour US seulement)* : **TEIGELL-GONZALEZ, Marisa** [ES/FR]; 30 avenue de Maurin, F-34090 Montpellier (FR).

(74) Mandataires : **PORTAL, Frédéric** et al.; CABINET BEAU DE LOMENIE, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(54) **Title** : COMPOSITION INCLUDING A MOLECULE PROMOTING THE NEURON-GLIA INTERACTION, IN PARTICULAR FOR PREVENTING THE FORMATION OF THE GLIAL SCAR AND INDUCING NEURAL REGENERATION

(54) **Titre** : COMPOSITION COMPRENANT UNE MOLÉCULE FAVORISANT L'INTERACTION NEURONE-GLIE, NOTAMMENT POUR PRÉVENIR LA FORMATION DE LA CICATRICE GLIALE ET INDUIRE LA RÉGÉNÉRATION NEURALE

(57) **Abstract** : The invention relates to compositions, in particularly pharmaceutical ones, including at least one arylcyclohexylamine derivative, or at least one pharmaceutically acceptable salt of said derivative, as an active agent modulating the neuron-glia interaction, particularly for inducing neural regeneration, in particular in the chronic treatment of medullar trauma or for limiting or preventing the glial scar or any other astrocyte reaction that could impair neuronal survival or axonal regrowth.

(57) **Abrégé** : L'invention concerne des compositions notamment pharmaceutiques comprenant au moins un dérivé d'arylcyclohexylamine, ou au moins un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, en tant qu'agent actif modulant l'interaction neurone-glie, notamment pour induire une régénération neurale, en particulier dans le traitement chronique des traumatismes médullaires ou pour limiter ou prévenir la cicatrice gliale ou toute autre réaction astrocytaire qui pourrait constituer une entrave à la survie neuronale ou à la repousse axonale.

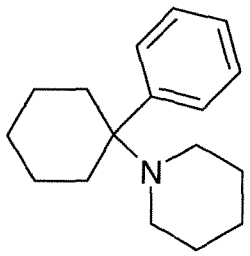
WO 2010/142890 A1

Composition comprenant une molécule favorisant l'interaction neurone-glie, notamment pour prévenir la formation de la cicatrice gliale et induire la régénération neurale.

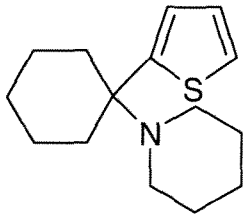
La présente invention porte sur une nouvelle utilisation d'au moins un dérivé d'arylcyclohexylamine, ou au moins un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé, en tant qu'agent actif modulant l'interaction neurone-glie, notamment pour limiter ou prévenir la cicatrice gliale ou toute autre réaction astrocytaire qui pourrait constituer une entrave à la repousse axonale. L'invention concerne aussi la régénération neurale, ainsi que les compositions pharmaceutiques associées.

ETAT DE LA TECHNIQUE

Les arylcyclohexylamines dérivent structurellement essentiellement de deux composés bien connus que sont la phencyclidine (PCP), c'est-à-dire la (phényl-1 cyclohexyl)-N pipéridine de formule :



et la ((thiényl-2)-1 cyclohexyl)-N pipéridine (TCP) de formule :



La phencyclidine (PCP) dont l'activité pharmacologique a été étudiée vers 1958, a été introduite comme analgésique et anesthésique sous le nom de Sernyl® et abandonnée ensuite en raison de ses effets secondaires de type psychodysleptiques.

La TCP appartient à la série des arylcyclohexylamines comme la PCP et elle peut trouver des utilisations en anesthésie comme additif ou pour le traitement de l'hyperexcitabilité en raison de son effet dépressif, comme il est décrit dans le brevet américain US 2,921,076 de Parke, Davis & Cy.

D'autres études portant sur la PCP ont montré que cette molécule pouvait agir comme antagoniste non compétitif du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ce qui est une propriété intéressante pour la protection cérébrale, notamment contre les dommages associés à la présence de glutamate. En effet, la toxicité d'acides aminés excitateurs tels que le glutamate, est à la base des principaux dommages du cerveau rencontrés lors d'une ischémie, d'anoxie, d'hypoglycémie ou d'épilepsie. De même, on suppose que la toxicité des aminoacides est impliquée dans certains désordres neurodégénératifs. Le brevet US 5,179,109 décrit notamment l'utilisation d'arylcyclohexylamines, agissant comme antagonistes du NMDA, en neuroprotection. On note que le traitement aigu en neuroprotection, se référant aux pathologies telles que traumatismes crâniens, traumatismes de la moelle épinière, accident vasculaire cérébral, ischémie ou anoxie, consiste à arrêter la cascade d'évènements chimiques provoquant la mort des neurones par excitotoxicité, dans un temps court (24h au maximum) après une lésion. D'autre part, le brevet FR 2 818 147 décrit l'utilisation de la 1-[2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine, aussi appelée gacycline, dans le traitement de la douleur.

Ainsi, des arylcyclohexylamines ont été principalement utilisées dans la protection cérébrale aiguë ou dans le traitement de la douleur.

Certaines études (*McKinney et al., PNAS, 1999, 96, pages 11631-11636 ; Nacher et McEwen, Hippocampus, 2006, 16, pages 267-270*) ont tenté de montrer le lien qui semble exister entre l'activation des récepteurs au glutamate (NMDA et non-NMDA) et l'induction des pousses neuritiques ainsi que l'établissement de connexions synaptiques appropriées pendant le développement. En effet, les antagonistes des récepteurs NMDA (ici MK-801) ont montré qu'ils pouvaient induire un bourgeonnement axonal sur des cultures de neurones CA3 et CA1 de l'hippocampe et que, à la différence des cultures contrôles pendant la synaptogenèse, ces effets persistaient au-delà de 15 jours de culture. Toutefois, un tel traitement aigu avec MK-801, qui est un antagoniste non-

compétitif, provoque la mort des neurones du cortex cingulaire et rétrosplénial car il interfère avec l'activité physiologique de la cellule.

Par ailleurs, divers traitements aigus, essentiellement basés sur l'utilisation notamment des facteurs de croissance, facteurs d'inhibition, ou encore facteurs neurotrophiques, se sont avérés efficaces pour la repousse des axones (*Deumens et al., Progress en neurobiology, 2005, 77, pages 57-89*), sans évoquer toutefois leur récupération fonctionnelle.

Ainsi, il est important de trouver des agents actifs, plus particulièrement des petites molécules chimiques, utilisables en traitement pharmacologique notamment chronique, pour moduler l'interaction neurone-glie, en particulier permettant de limiter ou prévenir toute réaction astrocytaire qui pourrait constituer une entrave à la survie neuronale ou à la repousse axonale, telle que la formation d'une cicatrice gliale, et ainsi promouvoir la régénération et le rétablissement des fonctions des voies nerveuses endommagées par une lésion.

BUTS DE L'INVENTION

La présente invention a pour but principal de fournir un nouvel agent actif, pour moduler l'interaction neurone-glie, et en particulier lorsque celle-ci est impliquée dans la physiopathologie de la maladie, aiguë ou chronique du système nerveux central conduisant à une absence de régénération spontanée.

La présente invention a aussi pour but principal de fournir un nouvel agent actif, pour moduler l'interaction neurone-glie, et en particulier limiter ou prévenir la formation d'une cicatrice gliale des tissus nerveux endommagés après une lésion traumatique.

La présente invention a encore pour but principal de fournir un nouvel agent actif pour induire une régénération axonale des neurones.

La présente invention a également pour but principal de fournir un nouvel agent actif, dans le traitement chronique des traumatismes médullaires, pour permettre la régénération du tissu neural.

La présente invention a enfin pour but de fournir des compositions pharmaceutiques contenant de tels agents.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

La moelle épinière est l'emplacement de lésions traumatiques dont les conséquences dévastatrices constituent un problème de santé publique dans nos sociétés. Les atteintes de la moelle épinière, et plus généralement du système nerveux central (SNC) induisent des modifications structurales et fonctionnelles des réseaux neuronaux aboutissant à des altérations sensorimotrices significatives. Ainsi, l'interruption des longues voies myélinisées et l'endommagement des circuits locaux non myélinisés conduisent à des déficits neurologiques spécifiques extrêmement handicapants.

Une des principales stratégies thérapeutiques envisagées après une lésion médullaire consiste à favoriser la régénération axonale en modulant l'environnement glial pour y rétablir l'homéostasie. En effet, la formation d'une cicatrice gliale se produit rapidement après le traumatisme. Elle se compose principalement d'astrocytes qui deviennent hyperplasiques et hypertrophiques (appelés astrocytes « réactifs ») et également d'un ensemble hétérogène des cellules comprenant la microglie, les oligodendrocytes, les fibroblastes et autres cellules à caractère inflammatoire. Ces changements environnementaux mènent (i) à la formation d'une barrière physique, les prolongements des astrocytes présentant alors une très forte adhérence entre eux, et (ii) à l'apparition d'une barrière biochimique à la fois par la régulation négative (*'down-regulation'*) de facteurs de croissance ou la régulation positive (*'up-regulation'*) de molécules inhibitrices de la croissance (*Ridet et al, Trends Neurosci., 1997, 20, pages 570-577*; *Fitch et al., J. Neurosci., 1999, 19, pages 8182-8198*). Ainsi, la formation d'une cicatrice gliale dense est l'un des principaux obstacles à la réparation neurale.

L'astrocyte est l'un des composants essentiels de l'homéostasie du système nerveux central des vertébrés supérieurs caractérisé par une grande variété de rôles, en fonction de l'âge et des conditions physiologiques. Il contribue essentiellement à l'équilibre ionique et à la fourniture d'énergie, sous forme de glucose absorbé dans le courant sanguin par les pieds périvasculaires, transformé en glycogène et restitué au neurone sous forme d'acide lactique.

Les deux paramètres caractérisant l'astrocyte réactif, hyperplasie et hypertrophie, consistent respectivement en leur prolifération et en la surexpression de l'acide protéique fibrillaire glial (Glial Fibrillary Acidic Protein ou GFAP), la principale protéine structurale des filaments intermédiaires du cytosquelette des astrocytes.

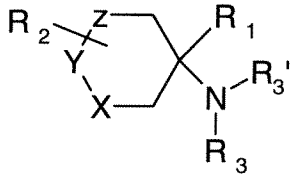
L'absence de GFAP est corrélée, dans un premier temps, à une plus grande permissivité des astrocytes à la survie neuronale et à la croissance neuritique, et en second lieu, avec des modifications significatives de l'expression et l'organisation des protéines de la matrice extracellulaire, et des molécules d'adhérence connues pour être en partie responsables des propriétés permissives de ces cellules gliales (*Menet et al, PNAS, July 22, 2003, 100(15), pages 8999-9004*). Du point de vue développemental, la Vimentine est la principale protéine des filaments intermédiaires du cytosquelette, exprimée par la glie radiaire et les astrocytes immatures du SNC embryonnaire. Celle-ci est fortement permissive. Lors de la différentiation astrocytaire, elle est progressivement remplacée par la GFAP, qui devient la protéine des filaments intermédiaires de l'astrocyte « mature ».

Il existe à ce jour peu de données sur la présence de récepteurs NMDA sur les astrocytes, et sur leur rôle éventuel dans leur interaction avec les neurones. Certains sous-types d'astrocytes présentent des récepteurs NMDA et notamment expriment des sous-unités NR2B après une lésion par ischémie. Lalo et al (*J. Neurosci., 2006, 26, pages 2673-2683*) rapportent la présence de récepteurs NMDA fonctionnels sur des astrocytes corticaux et démontrent leur implication dans la transmission de signaux entre les astrocytes et les neurones. Ces signaux sont affectés par l'antagoniste non compétitif MK801. De plus, Kommers et al. (*Developmental Brain Res., 2002, 137, pages 139-148*) démontrent que la phosphorylation de la GFAP, est sous la dépendance du NMDA, et que cet effet est concomitant avec l'hypertrophie astrocytaire survenant au cours du développement. Enfin, la signalisation en sens inverse, entre neurones et astrocytes, est également sous le contrôle de récepteurs NMDA. Très précisément, Kato et al (*Synapse, 2006, 59, pages 10-17*) mettent en évidence dans des co-cultures neurone-astrocyte que l'augmentation de GFAP induite par le glutamate est supprimée par un

antagoniste NMDA, l'ifenprodil, et que cet effet n'est pas retrouvé sur des cultures purifiées d'astrocytes.

Cependant, outre ces études mécanistiques, il n'a pas été identifié de molécules induisant une régénération des axones, notamment suite à une lésion du système nerveux où l'environnement cellulaire est par définition mixte, c'est-à-dire comprenant entre autres des neurones et des astrocytes.

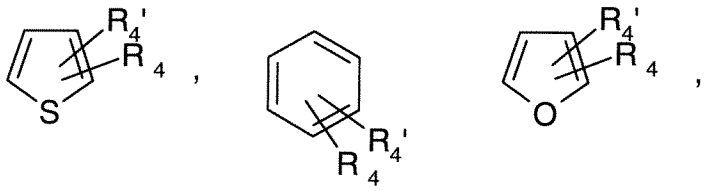
Un premier objet de la présente invention porte ainsi sur l'utilisation d'une composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule :



(I)

dans laquelle

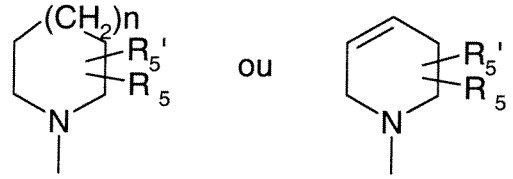
- R_1 représente



dans lequel R_4 et R_4' sont des groupements identiques ou différents et représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou un atome d'iode, ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, le radical OH ou un radical alkyle, alkenyl ou alkoxy linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3, le radical CH_2CH_3 ou le radical OCH_3,
- R_3 et R_3' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6

atomes de carbones, ledit radical étant éventuellement substitué par au moins un radical aryle ou un radical OH, ou R_3 et R_3' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel R_5 et R_5' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OH ou le radical CH_2R_6, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, le radical OH ou un radical carboxylate linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3COO, et n est égal à 0, 1 ou 2,

- X, Y et Z sont des atomes identiques ou différents choisis indépendamment parmi un groupement méthylène $-CH_2-$, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et
- les liaisons X-Y et Y-Z sont identiques ou différentes et choisies indépendamment parmi une liaison simple ou une liaison double, à l'exception de X-Y-Z comprenant deux liaisons doubles,

pour induire une régénération axonale des neurones, c'est-à-dire notamment la repousse des axones des neurones.

Un second objet de la présente invention porte sur l'utilisation d'une composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule (I) précédente, pour le traitement chronique des traumatismes médullaires.

Les traitements chroniques selon l'invention concernent toute pathologie du système nerveux central impliquant une altération de l'interaction neurone-astrocyte ou pouvant dans les cas les plus sévères

induire la formation d'une cicatrice gliale, et visent en particulier mais de façon non exhaustive les pathologies telles que traumatismes crâniens, traumatismes de la moelle épinière, accident vasculaire cérébral, ischémie ou anoxie.

On entend par traitement chronique un traitement étalé dans le temps, c'est-à-dire un traitement dont la durée est supérieure à quatre jours. Ce traitement chronique peut-être administrés par une dose quotidienne. Ce traitement chronique est administré par des doses répétées, identiques ou différentes, d'une composition pharmaceutique selon la présente invention. Ainsi la présente invention concerne l'administration étalée dans le temps, successive ou combinée à un autre traitement, d'au moins 2, 3, 4, ou 5 fois la composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), y compris toutes ces variantes. Selon une variante de la présente invention, la composition pharmaceutique peut-être administrée en dose unique sous forme de libération contrôlée étalée sur une période généralement supérieure à trois jours.

Typiquement une première dose peut être administrée à partir de la sixième heure après l'événement traumatique. On peut également avantageusement administrer une première dose entre 24 et 48 heures après l'événement traumatique.

Il est avantageux d'administrer une dose identique quotidienne. La durée de traitement est avantageusement supérieure à six jours, et peut par exemple être d'au moins 15 jours. La durée de traitement est adaptée en fonction de la pathologie et de la morphologie du patient.

Ce traitement chronique se distingue donc d'un traitement aigu. Un traitement aigu concerne une administration généralement unique d'une dose efficace, ou à tout le moins sur une période réduite, généralement inférieure à deux jours.

Enfin, un troisième objet de la présente invention porte sur l'utilisation d'une composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule (I) précédente, pour prévenir ou traiter une pathologie

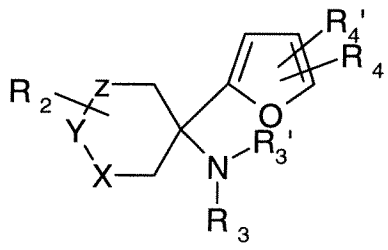
découlant d'une lésion traumatique du système nerveux central induisant la formation d'une cicatrice gliale.

En particulier selon l'invention, ladite pathologie est choisie parmi le groupe consistant en un traumatisme crânien, un traumatisme de la moelle épinière, un accident vasculaire cérébral, une ischémie ou une anoxie.

Selon l'invention, ladite composition est utilisée plus particulièrement afin de limiter ou prévenir la formation d'une cicatrice gliale sur les tissus nerveux endommagés.

Les différents modes de réalisation présentés ci-après concernent les trois objets de l'invention énoncés précédemment.

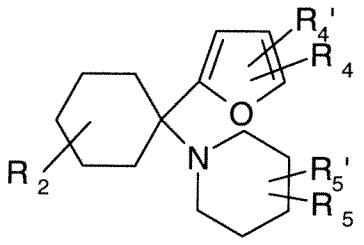
Selon un premier mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend au moins une arylcyclohexylamine qui répond à la formule :



(IIa)

dans laquelle R_2, R_3, R_3', R_4 et R_4' ont les mêmes significations que précédemment.

Selon une variante, ladite arylcyclohexylamine répond à la formule :

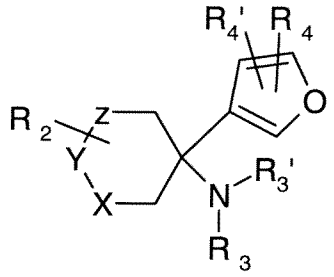


(IIb)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

Concernant le premier mode de réalisation de l'invention ainsi que l'ensemble de ses variantes possibles, le groupement furane peut être relié au groupement cyclohexane par un des atomes de carbone situé en alpha de l'atome d'oxygène, comme représenté sur les formules (IIa) et

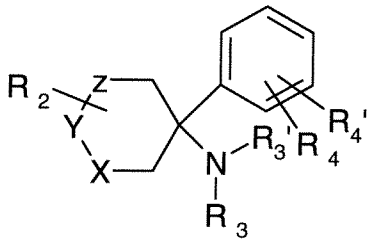
(IIb) ci-dessus, mais peut également être relié au groupement cyclohexane par un des atomes de carbone situé en bêta de l'atome d'oxygène, comme représenté sur la formule générale (IIc) ci-dessous :



(IIc)

dans laquelle R_2, R_3, R_3', R_4 et R_4' ont les mêmes significations que précédemment.

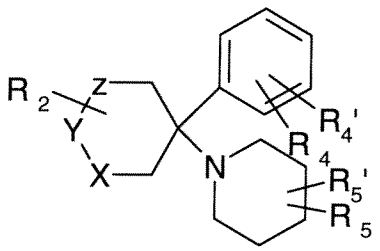
Selon un second mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend au moins une arylcyclohexylamine qui répond à la formule :



(IIIa)

dans laquelle R_2, R_3, R_3', R_4 et R_4' ont les mêmes significations que précédemment.

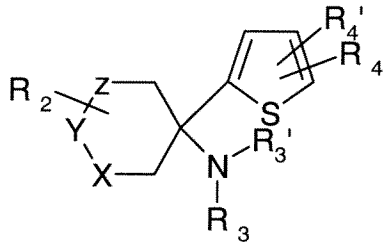
Selon une variante, ladite arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IIIb)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

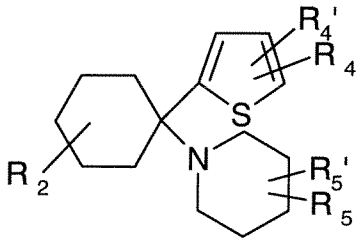
Selon un troisième mode de réalisation, la composition selon l'invention comprend au moins une arylcyclohexylamine qui répond à la formule :



(IVa)

dans laquelle R_2, R_3, R_3', R_4 et R_4' ont les mêmes significations que précédemment.

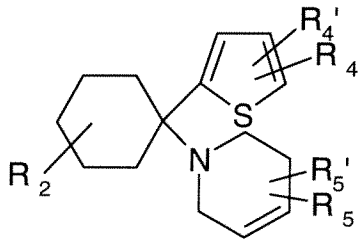
Selon une première variante, ladite arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IVb)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

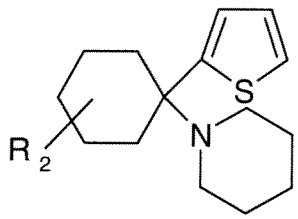
Selon une seconde variante, ladite arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IVc)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

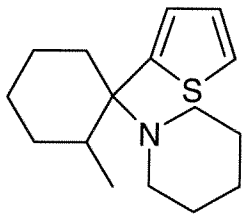
Selon une troisième variante, ladite arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IVd)

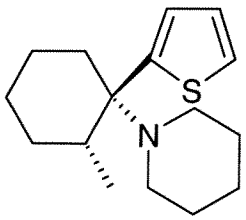
dans laquelle R_2 a la même signification que précédemment.

Selon une quatrième variante préférée, ladite au moins une arylcyclohexylamine est la 1-[2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine, aussi appelée gacycline, sous forme racémique ou sous forme essentiellement pure de l'un de ses énantiomères ou diastéréoisomères, représentée par la formule :

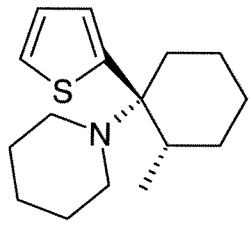


(IVe)

Enfin, selon une cinquième variante particulièrement préférée, ladite au moins une arylcyclohexylamine est la forme racémique du composé 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine ou l'un de ses énantiomères essentiellement purs, chacun des énantiomères de ce composé étant représenté par les formules (VI) et (VI') suivantes :



(IVf)

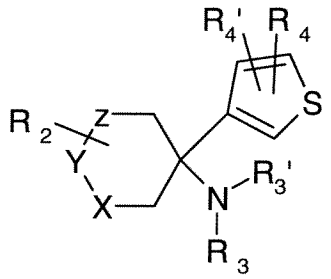


(IVf')

Cette paire d'énantiomères de la gacycline où la pipéridine et le groupement méthyl du cyclohexane se situent en *cis* l'un par rapport à l'autre est aussi appelée GK11.

Concernant le troisième mode de réalisation de l'invention ainsi que l'ensemble de ses variantes, le groupement thiophène peut être relié au groupement cyclohexane par un des atomes de carbone situé en alpha

de l'atome de soufre, comme représenté sur les formules (IVa) à (IVf) ci-dessus, mais peut également être relié au groupement cyclohexane par un des atomes de carbone situé en bêta de l'atome de soufre, comme représenté sur la formule générale (IVg) ci-dessous :



(IVg)

dans laquelle R_2, R_3, R_3', R_4 et R_4' ont les mêmes significations que précédemment.

Selon l'ensemble des modes de réalisations ainsi que l'ensemble de leurs variantes, l'invention inclut également l'ensemble des isomères possibles des molécules visées par les formules générales représentées, qui possèdent chacune au moins un centre de symétrie.

Les arylcyclohexylamines de l'invention peuvent être préparées par des procédés classiques ou comme ceux décrits dans le brevet français N° 2 639 225 au nom de Neureva.

Enfin, selon l'ensemble des modes de réalisations énoncés précédemment, la composition selon l'invention agit en particulier à l'endroit où l'interaction neurone-glie est impliquée dans le mécanisme physiopathologique d'une maladie aiguë ou chronique du système nerveux central conduisant à une absence de régénération spontanée.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention renferment une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ainsi qu'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Il est connu de l'homme de l'art diverses formes d'excipients adaptés au mode d'administration et dont certaines peuvent favoriser l'efficacité de la molécule active, par exemple en favorisant un profil de libération rendant cette molécule active globalement plus efficace pour le traitement prévu.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont ainsi administrables sous différentes formes, plus spécialement par exemple

sous forme injectable, pulvérisable ou ingérable, par exemple par voie intramusculaire, intraveineuse, sous cutanée, intradermique, orale, topique, rectale, ophtalmique, nasale, transdermique ou parentérale, et notamment les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les émulsions, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, et les implants. Les compositions peuvent se présenter sous forme de poudres, lyophilisées ou non, à diluer au moment de l'emploi dans un véhicule pour injection, aqueux ou huileux ou sous forme de suspensions ou de solutions aqueuses ou huileuses injectables dans lesquelles le principe actif peut être associé aux adjuvants classiques.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute aux principes actifs de l'association, micronisés ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéarylfumarate de sodium. Des agents mouillants, des agents de mise en suspension, ou tensioactifs peuvent être ajoutés à la formulation. Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Les comprimés peuvent avoir une libération instantanée, retardée ou prolongée.

Les préparations peuvent être obtenues par mélange des principes actifs avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié. Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise généralement des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement

compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol. Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol, et/ou un tensioactif hydrophile. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser les principes actifs par un triglycéride ou un ester de glycérol. Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres. Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches. Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant un gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant les principes actifs seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre. Les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

La présente invention couvre notamment l'utilisation d'un composé selon la présente invention, pour la fabrication d'une composition, en particulier une composition pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention renfermant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, peuvent également contenir d'autres substances pharmacologiquement actives.

L'invention couvre encore une méthode de traitement thérapeutique d'un animal ou d'un être humain en ayant besoin, caractérisée en ce qu'elle comprend l'administration à celui-ci d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'invention de formule (I) précitée.

Dans chaque unité de dosage d'agent actif selon l'invention est présent dans une quantité adaptée aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes, de façon à

ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,01 à 1000 mg d'agent actif selon l'invention, de préférence de 0,5 à 500 mg. Souvent l'unité de dosage est administrée une à quatre fois par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse du patient.

Dans les exemples qui suivent, toute caractéristique qui apparaîtrait nouvelle par rapport à l'état de la technique quelconque fait partie intégrante de la présente invention et la protection est recherchée dans sa fonction et sa généralité.

Dans les exemples, tous les pourcentages sont donnés en poids (sauf indication contraire), la température est en degrés Celsius, la pression est la pression atmosphérique, sauf indication contraire. Les produits chimiques utilisés sont commerciaux sauf indication contraire.

DESCRIPTION DES FIGURES

La figure 1 est donnée en référence aux exemples 1 et 2, et présente les résultats du double marquage GFAP/Map2 sur les cultures embryonnaires témoins (haut) et traitées (bas).

La figure 2 est donnée en référence aux exemples 1 et 2, et présente les résultats du marquage Map2 sur une culture témoin (gauche) et traitée (droite).

EXEMPLES

EXEMPLE 1

a) Préparation des cultures

Des cultures mixtes neurones-astrocytes obtenues à partir de cortex cérébral de fœtus de rat de 18 jours (appelées E18) ont été cultivées

pendant quinze jours sur des lamelles de verre contenues dans des plaques multi-puits de 12 puits.

b) Préparation de solutions contenant le 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine

Les solutions de 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine aux concentrations de 20 µmol/l et 50 µmol/l sont obtenues par dilutions successives à partir d'une solution mère à la concentration de 1.10^{-2} m/l. Le milieu de culture dans lequel les solutions sont préparées est composé de MEM (minimum essential medium) supplémenté en glucose (6g/l) et en sérum de cheval à 10%. Aucun antibiotique n'est ajouté au milieu de culture pour éviter des interactions possibles.

c) Traitement des cultures

- Témoin : la culture est soumise à une griffure (scratch) au moyen d'une pointe effilée en plastique parcourant le diamètre de la lamelle de verre du haut en bas, puis immédiatement après, le milieu de culture est remplacé par du milieu de culture fraîchement préparé et dont la composition est décrite en b).
- Cultures traitées : ces cultures sont soumises également à une griffure et, immédiatement après, le milieu de culture est remplacé par du milieu de culture fraîchement préparé contenant la 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine à la concentration de 20 ou 50 µmol.

Ce traitement est poursuivi pendant 4 semaines avec changement hebdomadaire du milieu de culture contenant la molécule.

- Les cultures sont ensuite fixées et traitées pour la détection immunocytochimique de la GFAP d'une part, et de la Map2, d'autre part, protéines spécifiques respectivement du cytosquelette astrocytaire et axonal. Pour cela, le milieu de culture est remplacé par du fixateur (paraformaldéhyde 4%) pendant 45 min puis après rinçages au tampon phosphate les cultures sont traitées en immunocytochimie. La révélation des deux marqueurs se fait grâce à un anticorps secondaire adéquat couplé à un fluorochrome (rouge pour la GFAP et vert pour la Map2). Après montage des lamelles sur lame, les cultures sont observées à l'aide d'un microscope à fluorescence.

d) Résultats

Dans les cultures témoins (Figure 1, haut) la zone griffée (flèches) est délimitée par des prolongements astrocytaires riches en GFAP, et ne comporte que quelques corps cellulaires neuronaux en bordure de la griffure mais aucun axone.

Dans les cultures traitées (Figure 1, bas), les astrocytes GFAP ont envahi la zone griffée, qui est traversée par de nombreux axones (flèches et Figure 2). On note par ailleurs l'accumulation de nombreux corps cellulaires neuronaux (Figure 2, têtes de flèches) sur la bordure de la région griffée.

Ceci montre que les composés de l'invention induisent une régénération axonale des neurones, notamment dans le cas de traumatismes médullaires ou d'une pathologie impliquant la formation d'une cicatrice gliale.

EXEMPLE 2

a) Préparation des cultures

Des cultures mixtes neurones-astrocytes obtenues à partir de cortex cérébral de fœtus de rat de 18 jours ont été cultivées pendant quinze jours sur des lamelles de verre contenues dans des plaques multi-puits de 12 puits.

b) Préparation de solutions contenant le 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine

Les solutions de 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine aux concentrations de 20 µmol/l et 50 µmol/l sont préparées comme décrit à l'exemple 1.

c) Traitement des cultures

- Témoin : la culture est soumise à une griffure, puis le milieu de culture est remplacé 24h après par du milieu de culture fraîchement préparé et dont la composition est décrite à l'exemple 1(b).

- Cultures traitées : ces cultures sont soumises également à une griffure et le milieu de culture est remplacé 24h après par du milieu de culture fraîchement préparé contenant la 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine à la concentration de 20 ou 50 µmol. Ce traitement est poursuivi pendant 4 semaines avec changement hebdomadaire du milieu de culture contenant la molécule. Les cultures sont ensuite fixées, traitées et analysées pour la détection immunocytochimique de la GFAP d'une part, et de la Map2 comme décrit à l'exemple 1.

d) Résultats

Le résultat est qualitativement similaire à celui obtenu après un traitement immédiat.

EXEMPLE 3

a) Préparation des cultures

Des cultures d'astrocytes postnataux sont obtenues à partir de cortex de rats nouveau-nés (2, 7 ou 10 jours). Dans ce cas, le milieu de culture utilisé est du DMEM/F12 supplémenté en glucose (6g/l) et en sérum de veau fœtal (10%). La préparation des solutions est faite comme décrite dans l'exemple 1 excepté le milieu de culture qui a changé.

b) Traitement des cultures

Deux types de protocoles sont utilisés :

i- D'une part, certaines cultures sont soumises à un traitement pendant 15 jours par une solution de 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine telle que décrite à l'exemple 1.

ii- D'autre part, certaines cultures sont soumises à une griffure et traitées 24h plus tard par une solution de 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine telle que décrite à l'exemple 1. Le traitement est renouvelé 1 fois par semaine pendant 15 jours.

c) Résultats

i- Dans les cultures d'astrocytes non griffées et traitées, aucun effet du traitement n'a été constaté sur la morphologie cellulaire. Ils sont comparables aux astrocytes témoins non traités.

ii- Dans les cultures d'astrocytes griffées et traitées, la zone griffée est rapidement envahie par des astrocytes. Cependant, ce phénomène est également observé dans les cultures griffées non traitées (témoins).

d) Conclusion

Le traitement par la 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine n'a pas d'effet direct sur une culture primaire d'astrocytes de cortex.
Ceci montre donc en comparaison avec les autres exemples une restauration de l'interaction neurone-glie induite par les composés de l'invention.

EXEMPLE 4

a) Préparation des cultures

Les cultures d'astrocytes post-nataux sont préparées comme décrit à l'exemple 3. Dans ce cas, ces cultures sont griffées et ensemencées avec des neurones embryonnaires (E18) préparés comme décrits à l'exemple 1.

b) Traitement des cultures

Ces cultures sont soumises à un traitement pendant 15 jours après la griffure par une solution de 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine telle que décrite à l'exemple 1.

c) Résultats

Les marquages montrent que, quelle que soit la culture, les neurones ont du mal à adhérer sur le tapis astrocytaire et forment des amas reliés entre eux par des prolongements axonaux. L'effet du traitement se traduit seulement par une augmentation à la fois du nombre et de la taille de ces amas neuronaux. Aucune différence évidente de la capacité à traverser la zone griffée n'est observée entre les cultures témoins et traitées.

d) Conclusion

Le traitement par la 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine n'a pas d'effet direct sur une co-culture d'astrocytes post-nataux/neurones embryonaires. Cette absence d'effet peut être due en partie à la difficulté qu'ont les neurones embryonnaires à s'intégrer au tapis d'astrocytes matures.

Conclusion générale

Considérant que la lésion à type de griffure représente une bonne phénocopie *in vitro* d'une lésion traumatique *in vivo*, nous pouvons en conclure qu'un traitement chronique d'une culture mixte neurones-astrocytes soumises à une griffure, par un dérivé d'arylcyclohexylamine de formule (I), et notamment de la 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine, a un effet modulateur de la cicatrice gliale et permet une repousse axonale au travers de la zone griffée. L'effet positif n'est obtenu que lorsque les neurones et les astrocytes ont été cultivés d'emblée ce qui constitue une phénocopie du développement normal du système nerveux d'un mammifère.

Le complexe astrocyte-neurone semble être la cible de l'arylcyclohexylamine utilisée en traitement, car aucun effet n'est obtenu sur les cultures d'astrocytes.

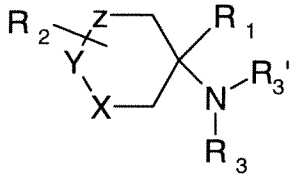
Enfin, le traitement chronique, qui vise à réparer les dégâts causés par une lésion, en permettant aux mécanismes pro-régénératifs de prendre le dessus sur les mécanismes dégénératifs, semble moduler l'environnement des neurones lésés suffisamment longtemps pour que les nouvelles connexions neurales puissent être stables et fonctionnelles *in vivo*. L'homéostasie dans le milieu neurones-astrocytes est rétablie de manière suffisante pour permettre la régénération des axones.

L'inventeur a ainsi démontré par la présente invention qu'un traitement chronique, c'est-à-dire. jusqu'à 28 jours après une lésion, avec des dérivés de la famille des arylcyclohexylamines, notamment des antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA, cible l'interaction neurone-astrocyte. Il en résulte une meilleure survie neuronale et une régénération axonale à l'endroit de la lésion représentée par la griffure. La

permissivité accrue des astrocytes réactifs permettrait aux axones lésés de régénérer et d'établir de nouvelles connexions stables et fonctionnelles *in vivo*. Sans vouloir être lié par la théorie, ceci serait en partie expliqué par le fait que les dérivés de la famille des arylcyclohexylamines utilisés fonctionnent en bloquant sélectivement des sous-unités NR2B exprimées par les récepteurs NMDA, et ainsi ne présentent aucune neurotoxicité intrinsèque, à la différence d'autres antagonistes non sélectifs des récepteurs NMDA, tels que MK-801.

REVENDICATIONS

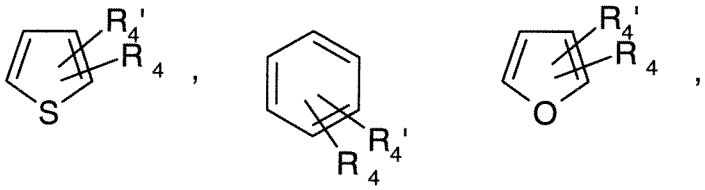
1. Composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule :



(I)

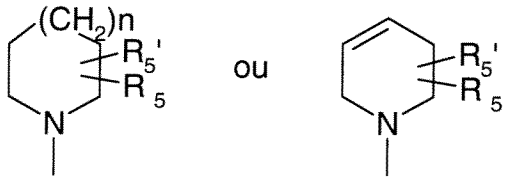
dans laquelle

- R_1 représente



dans lequel R_4 et R_4' sont des groupements identiques ou différents et représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou un atome d'iode, ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, le radical OH ou un radical alkyle, alkenyl ou alkoxy linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3, le radical CH_2CH_3 ou le radical OCH_3,
- R_3 et R_3' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, ledit radical étant éventuellement substitué par au moins un radical aryle ou un radical OH, ou R_3 et R_3' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical

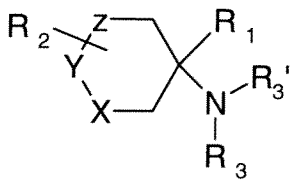


dans lequel R_5 et R_5' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OH ou le radical CH_2R_6, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, le radical OH ou un radical carboxylate linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3COO, et n est égal à 0, 1 ou 2,

- X, Y et Z sont des atomes identiques ou différents choisis indépendamment parmi un groupement méthylène $-CH_2-$, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et
- les liaisons X-Y et Y-Z sont identiques ou différentes et choisies indépendamment parmi une liaison simple ou une liaison double, à l'exception de X-Y-Z comprenant deux liaisons doubles,

pour induire une régénération axonale des neurones.

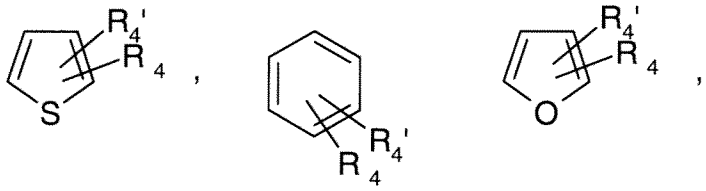
2. Composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule :



(I)

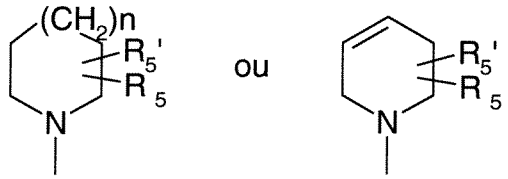
dans laquelle

- R_1 représente



dans lequel R_4 et R_4' sont des groupements identiques ou différents et représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou un atome d'iode, ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, le radical OH ou un radical alkyle, alkenyl ou alkoxy linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3, le radical CH_2CH_3 ou le radical OCH_3,
- R_3 et R_3' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, ledit radical étant éventuellement substitué par au moins un radical aryle ou un radical OH, ou R_3 et R_3' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel R_5 et R_5' sont des groupements identiques ou

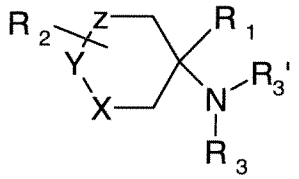
dans lequel R_5 et R_5' sont des groupements identiques ou

différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OH ou le radical CH_2R_6, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, le radical OH ou un radical carboxylate linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3COO, et n est égal à 0, 1 ou 2,

- X, Y et Z sont des atomes identiques ou différents choisis indépendamment parmi un groupement méthylène -CH_2-, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et
- les liaisons X-Y et Y-Z sont identiques ou différentes et choisies indépendamment parmi une liaison simple ou une liaison double, à l'exception de X-Y-Z comprenant deux liaisons doubles,

pour le traitement chronique des traumatismes médullaires.

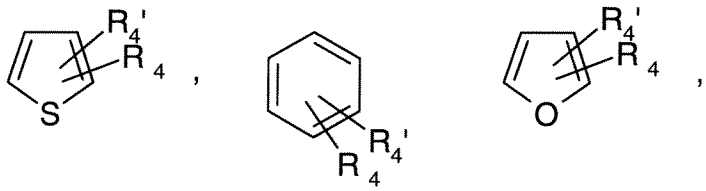
3. Composition comprenant au moins une arylcyclohexylamine ou au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine, répondant à la formule :



(I)

dans laquelle

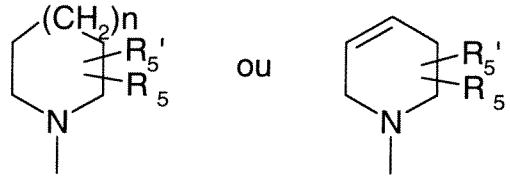
- R_1 représente



dans lequel R_4 et R_4' sont des groupements identiques ou différents et représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou un atome d'iode, ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones,

- R_2 représente un atome d'hydrogène, le radical OH ou un radical alkyle, alkenyl ou alkoxy linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3, le radical CH_2CH_3 ou le radical OCH_3,
- R_3 et R_3' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un

radical alkyle linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, ledit radical étant éventuellement substitué par au moins un radical aryle ou un radical OH, ou R_3 et R_3' forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical



dans lequel R_5 et R_5' sont des groupements identiques ou différents et représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OH ou le radical CH_2R_6, avec R_6 représentant un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, le radical OH ou un radical carboxylate linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbones, de préférence le radical CH_3COO, et n est égal à 0, 1 ou 2,

- X, Y et Z sont des atomes identiques ou différents choisis indépendamment parmi un groupement méthylène $-CH_2-$, un atome d'oxygène ou un atome de soufre, et
- les liaisons X-Y et Y-Z sont identiques ou différentes et choisies indépendamment parmi une liaison simple ou une liaison double, à l'exception de X-Y-Z comprenant deux liaisons doubles,

pour prévenir ou traiter une pathologie impliquant une lésion traumatique du système nerveux central induisant la formation d'une cicatrice gliale.

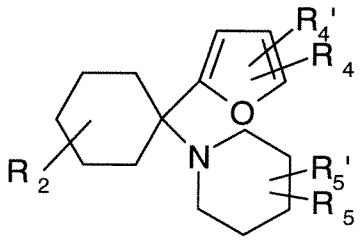
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite pathologie est choisie parmi le groupe consistant en un traumatisme crânien, un traumatisme de la moelle épinière, un accident vasculaire cérébral, une ischémie ou une anoxie.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine ou ledit au

moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine limite ou prévient la formation d'une cicatrice gliale sur les tissus nerveux endommagés.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine ou ledit au moins un sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable de cette arylcyclohexylamine agisse à l'endroit où l'interaction neurone-glie est impliquée dans le mécanisme physiopathologique d'une maladie aiguë ou chronique du système nerveux central conduisant à une absence de régénération spontanée.

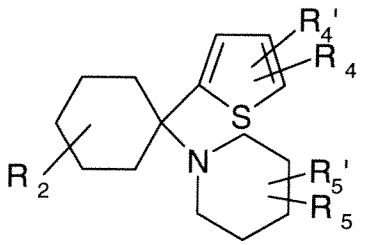
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IIb)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

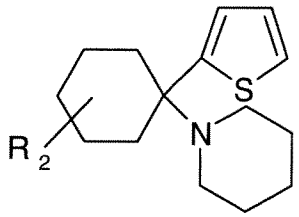
8. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IVb)

dans laquelle R_2, R_4, R_4', R_5 et R_5' ont les mêmes significations que précédemment.

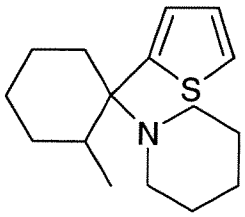
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine répond à la formule :



(IVd)

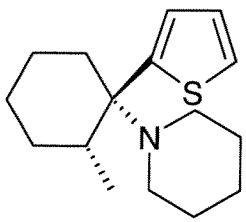
dans laquelle R_2 a la même signification que précédemment.

10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine est la 1-[2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine, sous forme racémique ou sous forme essentiellement pure de l'un de ses énantiomères ou diastéréoisomères, représentée par la formule :

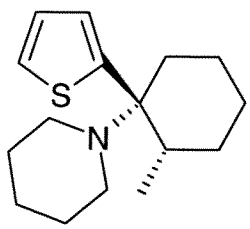


(IVe)

11. Composition selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que ladite au moins une arylcyclohexylamine est la forme racémique du composé 1-[*cis*-2-methyl-1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine ou l'un de ses énantiomères essentiellement purs, chacun des énantiomères de ce composé étant représenté par les formules (VI) et (VI') suivantes :



(IVf)



(IVf')

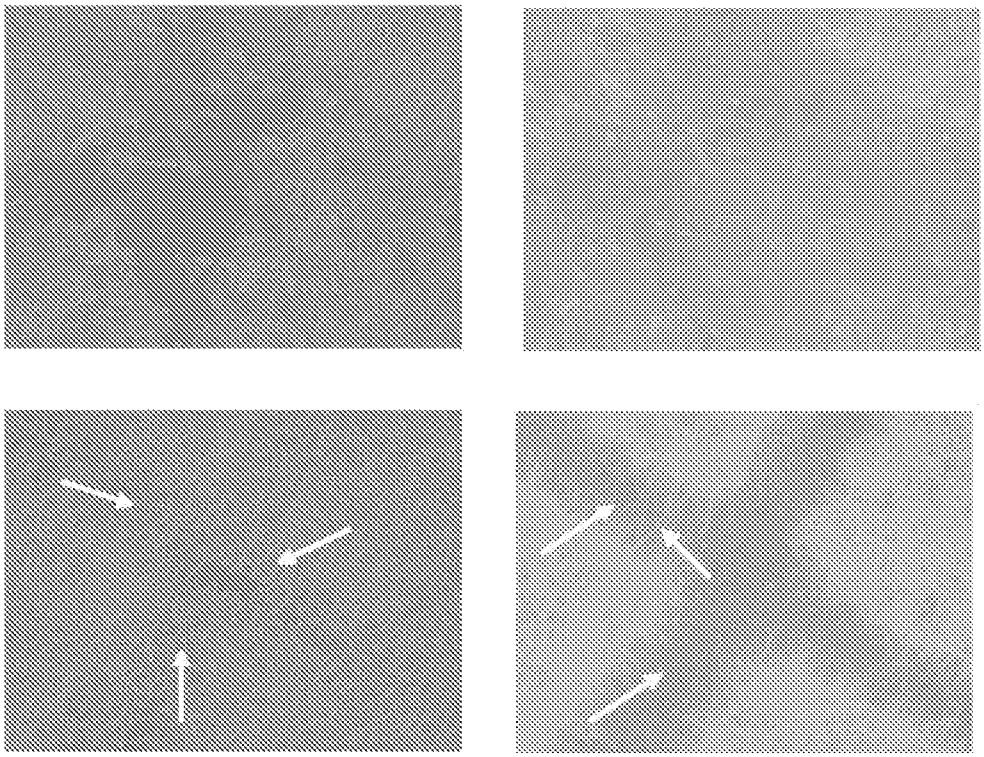


FIG. 1

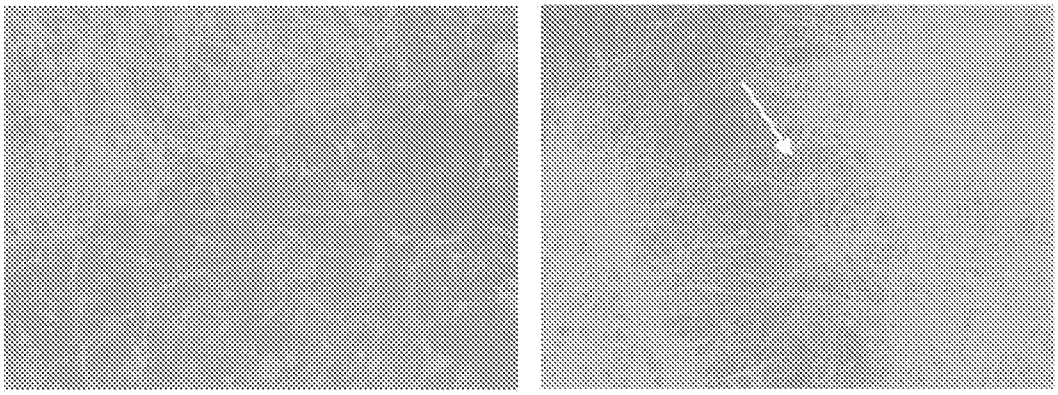


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/051088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4535 A61K31/4525 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90/05524 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 31 May 1990 (1990-05-31) claim 1 page 5, line 7	1-4,7-10
X	EP 0 317 953 A (SEARLE & CO [US]) 31 May 1989 (1989-05-31) claims 1,22	1-4,7-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 November 2010	15/11/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baurand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/051088

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEPEINTRE J-F ET AL: "NEUROPROTECTIVE EFFECT OF GACYCLIDINE A MULTICENTER DOUBLE-BLIND PILOT TRIAL IN PATIENTS WITH ACUTE TRAUMATIC BRAIN INJURY//ETUDE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DE LA GACYCLIDINE. ESSAI PILOTE MULTICENTRIQUE EN DOUBLE AVEUGLE CHEZ DES PATIENTS VICTIMES D'UN TR" NEURO-CHIRURGIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 50, no. 2/03, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 83-95, XP008052465 ISSN: 0028-3770 page 83 - 84, abrégé	1-4,7-10
X	BAUCHET L ET AL: "Strategies for spinal cord repair after injury: A review of the literature and information" ANNALS OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE,, vol. 52, no. 4, 1 May 2009 (2009-05-01), pages 330-351, XP026223439 ISSN: 1877-0657 [retrieved on 2008-11-21] page 334, right-hand column, paragraph 1.3.5.3 page 342, right-hand column, paragraph 2.3.5.3	1-4,7-10
X	PRIVAT ALAIN: "Repair of the mammalian central nervous system: the "spinal cord" model" BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, vol. 187, no. 2, 2003, pages 345-354, XP009125019 page 349, paragraph 1	1-4,7-10
X	SPINNEWYN B, CORNET S, D'ARBIGNY P, CHABRIER P E: "Neuroprotective effect of gacyclidine after focal cerebral ischemia in rat" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, vol. 19, no. Suppl.1, 1999, page ABST148, XP009125022 * abstract	1-4,7-10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/051088

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEVALLOIS C ET AL: "TCP enhances the survival of human fetal spinal cord cells in culture" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 573, no. 2, 28 February 1992 (1992-02-28), pages 327-330, XP024273838 ISSN: 0006-8993 [retrieved on 1992-02-28] page 327, abrégé table 1	1-4,7-10
X	GAVIRIA M ET AL: "NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF A NOVEL NMDA ANTAGONIST, GACYCLIDINE, AFTER EXPERIMENTAL CONTUSIVE SPINAL CORD INJURY IN ADULT RATS" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 874, no. 2, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 200-209, XP001193885 ISSN: 0006-8993 page 200, abrégé	1-4,7-10
X	GAVIRIA MANUEL; PRIVAT ALAIN; D'ARBIGNY PIERRE; KAMENKA JEAN-MARC; HATON HENRI; OHANNA FREDDY: "Neuroprotective effects of gacyclidine after experimental photochemical spinal cord lesion in adult rats: Dose-window and time-window effects" JOURNAL OF NEUROTRAUMA, vol. 17, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 19-30, XP009125005 page 24, right-hand column, paragraph 1 page 27, left-hand column, paragraph 2	1-4,7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2010/051088

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9005524 A	31-05-1990	AT 107167 T	15-07-1994
		CA 2003388 A1	21-05-1990
		DE 68916234 D1	21-07-1994
		DE 68916234 T2	02-02-1995
		EP 0396734 A1	14-11-1990
		ES 2056440 T3	01-10-1994
		FR 2639225 A1	25-05-1990
		JP 2935137 B2	16-08-1999
		JP 3505214 T	14-11-1991
		US 5179109 A	12-01-1993
EP 0317953 A	31-05-1989	JP 1193263 A	03-08-1989
		US 5401755 A	28-03-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/051088

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/4535 A61K31/4525 A61P25/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 90/05524 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 31 mai 1990 (1990-05-31) revendication 1 page 5, ligne 7	1-4,7-10
X	EP 0 317 953 A (SEARLE & CO [US]) 31 mai 1989 (1989-05-31) revendications 1,22	1-4,7-10

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
9 novembre 2010	15/11/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baurand, Petra

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/051088

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	LEPEINTRE J-F ET AL: "NEUROPROTECTIVE EFFECT OF GACYCLIDINE A MULTICENTER DOUBLE-BLIND PILOT TRIAL IN PATIENTS WITH ACUTE TRAUMATIC BRAIN INJURY//ETUDE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DE LA GACYCLIDINE. ESSAI PILOTE MULTICENTRIQUE EN DOUBLE AVEUGLE CHEZ DES PATIENTS VICTIMES D'UN TR" NEURO-CHIRURGIE, MASSON, PARIS, FR, vol. 50, no. 2/03, 1 janvier 2004 (2004-01-01), pages 83-95, XP008052465 ISSN: 0028-3770 page 83 - 84, abrégé	1-4,7-10
X	BAUCHET L ET AL: "Strategies for spinal cord repair after injury: A review of the literature and information" ANNALS OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE,, vol. 52, no. 4, 1 mai 2009 (2009-05-01), pages 330-351, XP026223439 ISSN: 1877-0657 [extrait le 2008-11-21] page 334, colonne de droite, alinéa 1.3.5.3 page 342, colonne de droite, alinéa 2.3.5.3	1-4,7-10
X	PRIVAT ALAIN: "Repair of the mammalian central nervous system: the "spinal cord" model" BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE, vol. 187, no. 2, 2003, pages 345-354, XP009125019 page 349, alinéa 1	1-4,7-10
X	SPINNEWYN B, CORNET S, D'ARBIGNY P, CHABRIER P E: "Neuroprotective effect of gacyclidine after focal cerebral ischemia in rat" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, vol. 19, no. Suppl.1, 1999, page ABST148, XP009125022 * abrégé	1-4,7-10

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/051088

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	LEVALLOIS C ET AL: "TCP enhances the survival of human fetal spinal cord cells in culture" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 573, no. 2, 28 février 1992 (1992-02-28), pages 327-330, XP024273838 ISSN: 0006-8993 [extrait le 1992-02-28] page 327, abrégé tableau 1	1-4,7-10
X	GAVIRIA M ET AL: "NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF A NOVEL NMDA ANTAGONIST, GACYCLIDINE, AFTER EXPERIMENTAL CONTUSIVE SPINAL CORD INJURY IN ADULT RATS" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 874, no. 2, 1 janvier 2000 (2000-01-01), pages 200-209, XP001193885 ISSN: 0006-8993 page 200, abrégé	1-4,7-10
X	GAVIRIA MANUEL; PRIVAT ALAIN; D'ARBIGNY PIERRE; KAMENKA JEAN-MARC; HATON HENRI; OHANNA FREDDY: "Neuroprotective effects of gacyclidine after experimental photochemical spinal cord lesion in adult rats: Dose-window and time-window effects" JOURNAL OF NEUROTRAUMA, vol. 17, no. 1, janvier 2000 (2000-01), pages 19-30, XP009125005 page 24, colonne de droite, alinéa 1 page 27, colonne de gauche, alinéa 2	1-4,7-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2010/051088

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9005524 A	31-05-1990	AT 107167 T	15-07-1994
		CA 2003388 A1	21-05-1990
		DE 68916234 D1	21-07-1994
		DE 68916234 T2	02-02-1995
		EP 0396734 A1	14-11-1990
		ES 2056440 T3	01-10-1994
		FR 2639225 A1	25-05-1990
		JP 2935137 B2	16-08-1999
		JP 3505214 T	14-11-1991
		US 5179109 A	12-01-1993
EP 0317953 A	31-05-1989	JP 1193263 A	03-08-1989
		US 5401755 A	28-03-1995