



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/21508 (43) Date de publication internationale: 20 avril 2000 (20.04.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02308 (22) Date de dépôt international: 29 septembre 1999 (29.09.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/12877 14 octobre 1998 (14.10.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ADVENIER, Charles [FR/FR]; Faculté de Médecine de Paris Ouest, Laboratoire de Pharmacologie, Centre de Recherche Biomédicale, 15, rue de l'Ecole de Médecine, F-75006 Paris (FR). MAN-ARA, Luciano [IT/IT]; Via Novella, 2/2, I-15040 Pietra Morazzi (IT). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: NOVEL THERAPEUTIC USE OF COMPOUNDS WITH BETA-3-AGONIST ACTIVITY (54) Titre: NOUVELLE UTILISATION THERAPEUTIQUE DE COMPOSES A ACTIVITE BETA-3-AGONISTE (57) Abstract The invention concerns the use of a compound with β_3 -agonist activity for preparing a medicine designed to inhibit uterine contractions, to be used as tocolytic or for treating and/or preventing dysmenorrhea. (57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation d'un composé à action β_3 -agoniste pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber les contractions utérines, à utiliser comme tocolytique ou dans le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouvelle utilisation thérapeutique de composés à activité bêta-3-agoniste.

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation des composés actifs sur le récepteur β_3 -adrénergique. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation des β_3 -agonistes pour la préparation de médicaments inhibant les contractions utérines.

Le récepteur β_3 -adrénergique, indiqué aussi parfois comme récepteur β atypique est principalement localisé dans le tissu adipeux et dans le tractus gastro-intestinal.

De nombreuses demandes de brevet ont été publiées ces dernières années décrivant de nouveaux produits ayant activité β_3 -agoniste.

Les produits sont indiqués dans plusieurs pathologies telles que l'obésité, le diabète, l'hyperglycémie, ou les désordres de l'appareil gastro-intestinal. Jusqu'à présent aucune demande de brevet ou publication scientifique n'a envisagé la possibilité d'utiliser des composés ayant une activité β_3 -agoniste en tant qu'inhibiteurs de la contraction utérine, afin d'obtenir un effet bénéfique en cas de dysménorrhée ou une activité tocolytique.

Les produits normalement utilisés en tant qu'agents tocolytiques sont les agonistes β_2 et notamment la ritodrine et le salbutamol.

On sait qu'à cause de l'effet au niveau pulmonaire et cardiaque causé par tous les β_2 -agonistes, l'utilisation de la ritodrine ou du salbutamol entraîne souvent des effets secondaires importants.

Pour le traitement de la dysménorrhée, les produits normalement utilisés sont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, qui ont des effets secondaires, surtout au niveau gastrique, bien connus.

Les composés β_3 -adrénergiques ont été testés initialement chez le rat et ce n'est que ces dernières années que les chercheurs ont mis au point des essais pour évaluer l'activité de ces composés dans les tissus humains.

Croci et al. rapportent que des β_3 agonistes sélectifs tels que la N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine et la N-[7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine sont inactifs sur l'utérus du rat (Br.J.Pharmacol., 116, Proc. Suppl. 204 P, 1995).

De la même façon, Landi et al. montrent que la N-[(2S)-7-carboxy-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chorophényl)-2-hydroxyéthanamine, β_3 -agoniste sélective, n'a pas d'activité sur l'utérus du rat. (Br. J. Pharmacol. 114, Proc. Suppl., 432P, 1995).

L'activité que certains β_3 -agonistes présentent sur l'utérus de rat est en effet à attribuer à leur faible sélectivité vis-à-vis des récepteur β_2 . (J. Pharmacol. Exp. Ther. 277, 1, 22-27, 1996).

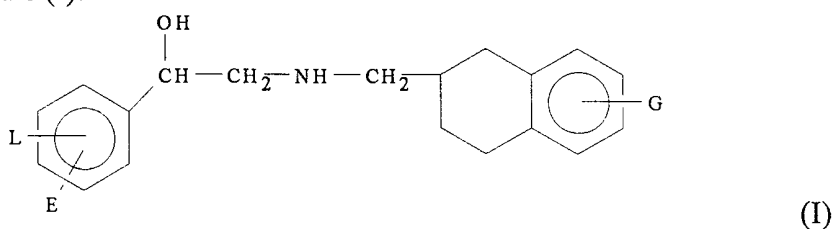
Nous avons maintenant trouvé, de façon tout à fait surprenante, que les β_3 -agonistes causent un effet relaxant des muscles de l'utérus humain.

Ainsi, selon l'un de ses aspects, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un β_3 -agoniste sélectif pour la préparation d'un médicament inhibant les contractions utérines chez l'être humain.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation d'un β_3 -agoniste sélectif pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la dysménorrhée ou ayant un effet tocolytique.

Les β_3 -agonistes objet de la présente invention sont par exemple les produits compris dans les brevets ou demandes de brevets suivants: EP 436 435, EP 500 443, WO 98/20005, JP 10007647, US 5,705,515, EP 822 185, WO 97/46556, WO 97/43273, JP 09268171, FR 2746395, WO 97/37646, EP 801 060, WO 97/34905, WO 97/25311, WO 97/21666, WO 97/21665, JP 09118655, WO 97/15549, GB 2305665, EP 764 640, EP 764 632, WO 96/35671, WO 96/35685, JP 08259558, US 5,561,142, JP 08198866, JP 08165276, JP 08157470, EP 714 883, WO 96/16938, WO 96/04234, WO 96/04233, US 5,488,064, US 5,491,134, US 5,482,971, WO 95/29159, WO 95/33724, ZA 9409874, JP 07228543, WO 95/25104, EP 659 737, WO 95/11223, WO 95/08527, WO 95/07284, JP 07112958, WO 95/04047, JP 06345731, WO 94/29290, JP 06293664, WO 94/24090, EP 611 003, EP 608 568, WO 94/12166, US 5,321,036, WO 93/22277, WO 94/02493, EP 565 317, WO 93/15041, WO 94/16938.

Des β_3 -agonistes avantageux selon la présente invention sont représentés par la formule (I):



dans laquelle

E représente un groupe l'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkoxy, un groupe phényle, un groupe nitro, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,

L représente un groupe l'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkoxy, un groupe phényle, un groupe nitro, un atome d'halogène ou

E et L, ensemble, représentent un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, et

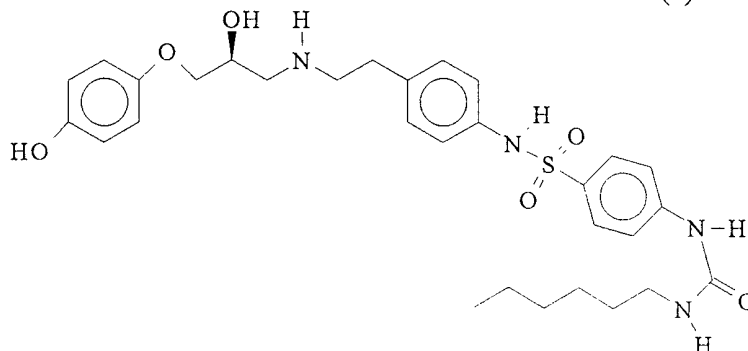
G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un groupe hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un groupe (C_1-C_4) alkyle non substitué ou substitué par un groupe hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, carboxy ou (C_3-C_7) cycloalkyle; un groupe (C_3-C_7) cycloalkyl; un groupe (C_2-C_4) alcanoyl,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, décrits dans EP 0 436 435 comme spasmodiques intestinaux.

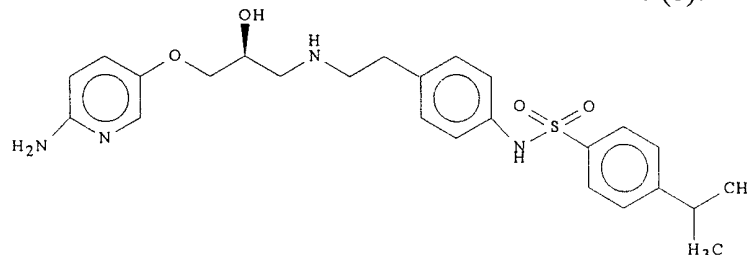
Parmi les composés de formule (I), la N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine, la N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-(2R))-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des composés particulièrement avantageux.

D'autres β_3 -agonistes avantageux selon la présente invention sont les composés suivants:

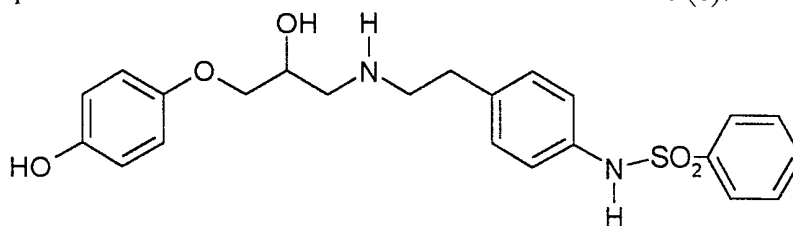
- le produit L-755507 décrit dans EP 611 003 de formule (a):



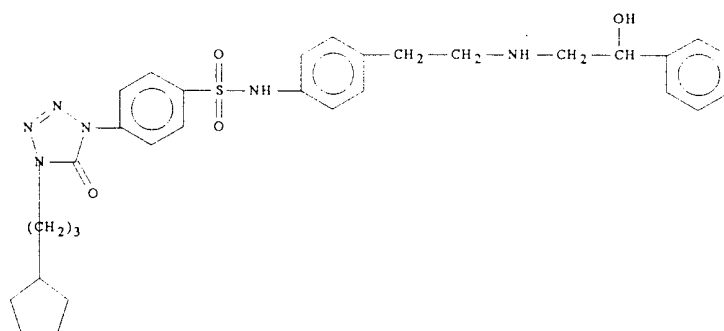
- le produit L-750355 décrit dans EP 611 003 de formule (b):



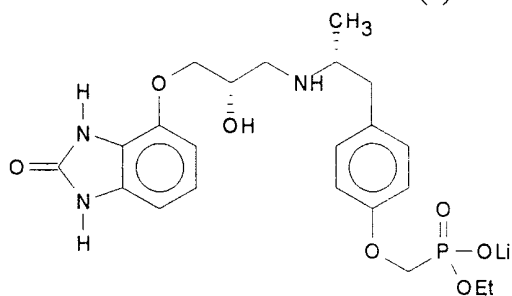
- le produit L-759574 décrit dans EP 611 003 de formule (c):



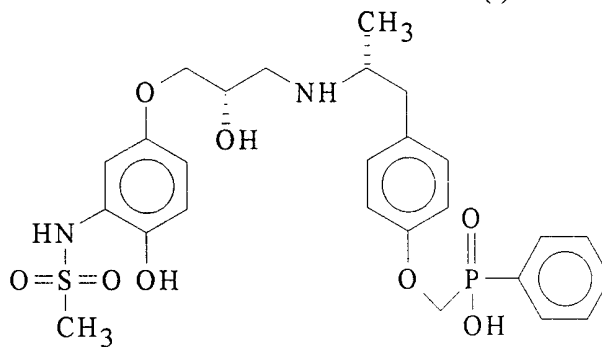
- le produit décrit dans WO 95/29159 de formule (d):



- le produit décrit dans WO 95/0047 de formule (e):

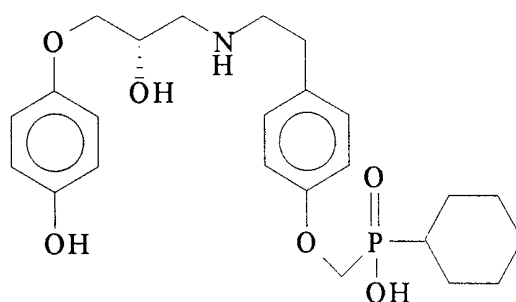


- le produit décrit dans WO 96/04233 de formule (f):

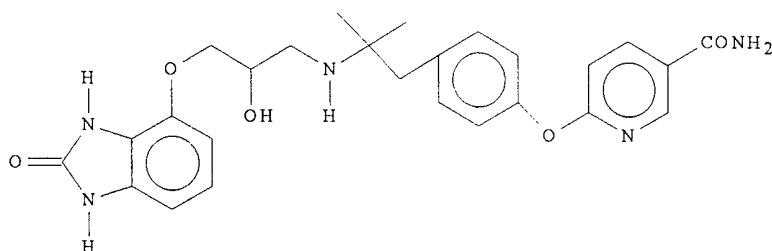


5

- le produit SB-226552 décrit dans WO 96/04233 de formule (g):

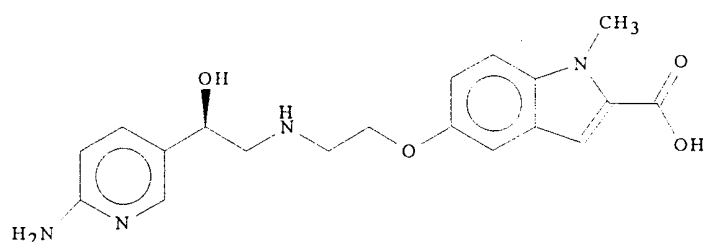


- le produit décrit dans EP 764 640 de formule (h):

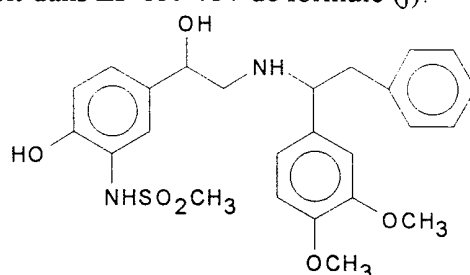


10

- le produit CP-331679 décrit dans WO 94/29290 de formule (i):

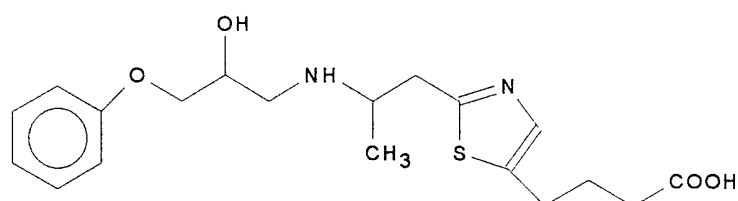


- le produit décrit dans EP 659 737 de formule (j):

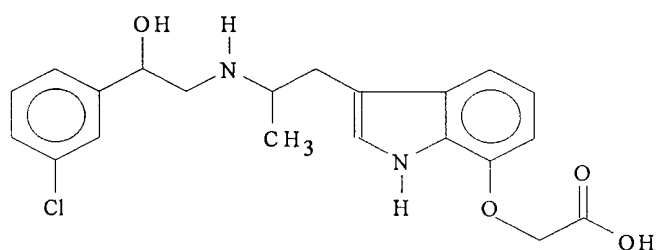


- le produit BMS 187257 décrit dan US 5,321,036 de formule (k):

5

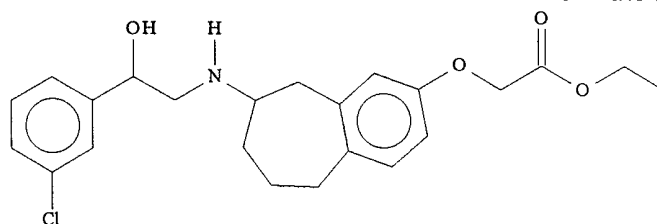


- le produit AD-9677 décrit dans WO 94/16938 de formule (l):



10

- le produit FR-149175 décrit dans WO 93/15041 de formule (m):



Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet une méthode d'inhiber les contractions utérines, caractérisée en ce qu'on administre aux patientes nécessitant ledit traitement une dose efficace d'un composé β_3 -agoniste.

15

L'activité des composés a été mise en évidence en mesurant l'inhibition des contractions spontanées sur des échantillons d'utérus humain.

Les β_3 -agonistes testés, notamment la N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine et la N-[7-méthoxy-1,2,3,4-

tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine, ont montré une capacité d'inhibition des contractions de l'utérus similaire à celle du salbutamol, un produit ayant une activité β_2 -agoniste, qui exerce un effet tocolytique grâce à cette activité (Fundam. Clin. Pharmacol., 1995, 9 (4): 407).

- 5 En outre, il a été vérifié que l'inhibition de la contraction utérine provoquée par les composés de l'invention n'est pas bloquée par l'ajout d'un β_2 -agoniste tel que le propranolol ce qui démontre que cette activité tocolytique ne peut être attribuée à une action sur le récepteur β_2 .

Essais d'inhibition des contractions utérines

10 Préparation de tissus du myomètre humain

- Des tissus du myomètre ont été obtenus de femmes à la grossesse normale presque à terme sans complications (entre la 38ème et la 40 semaines de gestation) mais devant être soumises à l'opération césarienne. Des échantillons de tissus ont été excisés de la couche longitudinale du corps de l'utérus, sur le
- 15 site antiplacentaire, et placés immédiatement en solution de Krebs à 4°C (composition en mM: NaCl 118, KCl 5.4, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 0.6, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, glucose 11.7). Les tissus ont été disséqués sans membrane séreuse et utilisés frais. L'utilisation du tissu du myomètre humain pour des tests a été approuvé par le comité éthique local.

20 Etude fonctionnelle

- Des tissus du myomètre de chaque morceau de muscle ont été coupés en 6-8 bandes (de 8-10 mm de long et 2-3 mm de section) et suspendus de façon isométrique sous une tension de repos de 2 g dans un bain pour organes de 20 ml contenant une solution de Krebs (composition comme ci-dessus) à 37°C et
- 25 aérés à 95% d'O₂ et 5% de CO₂ (ph 7.40). Après une heure, pendant laquelle les bandes du myomètre ont été lavées tous les quarts d'heure et la tension de repos réglée à 2 g, les bandes ont été laissées s'équilibrer pendant une heure de plus jusqu'au moment où elles ont montré une activité contractile, rythmique, spontanée régulière. Les changements de tension ont été mesurés au moyen de
- 30 jauges de déformation de Pioden (en anglais: Pioden strain gauges) (UF1), amplifiés (EMKA; France) et enregistrés (Linseis L65514; Allemagne). Une fois l'amplitude des contractions devenue régulière, les courbes cumulatives d'inhibition concentration/réponse (de 10⁻⁸ à 3 x 10⁻⁵ M) ont été déterminées pour chaque composé étudié: salbutamol, la N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-
- 35 tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine et la N-[7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine. Chaque médicament a été testé sur 2-24 préparations, chacune provenant d'un patient différent. Des essais de contrôle ont été menés

en utilisant du solvant. L'effet de chaque agent de relaxation a été exprimé comme un pourcentage dell'inhibition maximale obtenue en ajoutant à la fin de l'essai de la théophylline (3×10^{-3} M).

5 Dans l'essai ci-dessus, les composés N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine et N-[7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-2-(3-chorophényl)éthanamine ont montré une activité équivalente à celle du salbutamol.

10 Grâce à cet effet sur l'utérus humain, les composés de l'invention peuvent être avantageusement utilisés dans la préparation de médicaments aptes à prévenir ou retarder les accouchements précoces ou bien pour ralentir ou arrêter les accouchements pendant un bref laps de temps, suffisant pour prêter d'autres formes de soins.

De plus, les composés de l'invention peuvent bien être utilisés pour la prévention et/ou le traitement de la dysménorrhée.

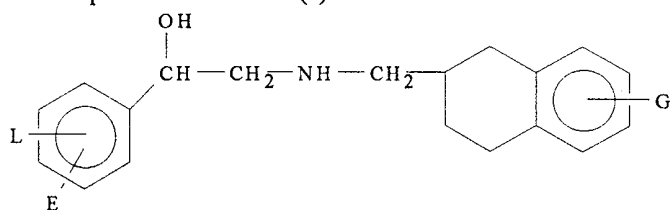
15 Les composés β_3 -agonistes pour l'utilisation selon l'invention sont administrés en compositions pharmaceutiques, préparées selon les méthodes usuelles telles que décrites par exemple dans les brevets cités ci-dessus.

20 Afin d'obtenir l'effet thérapeutique désiré, la dose de principe actif à administrer peut varier entre 0,01 et 100 mg par Kg de poids du corps et par jour selon la gravité des symptômes.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 500 mg de principe actif, préférablement en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 4 fois par jour.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé à action β_3 -agoniste pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber les contractions utérines.
2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est utilisé comme tocolytique pour prévenir ou retarder les accouchements précoces.
3. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement et/ou à la prophylaxie de la dysménorrhée.
4. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est un composé de formule (I)

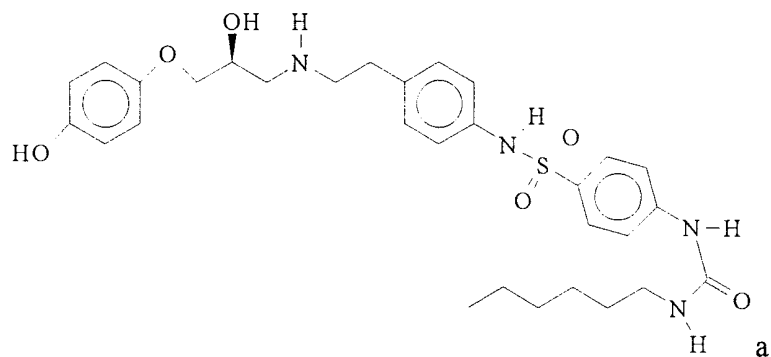


(I)

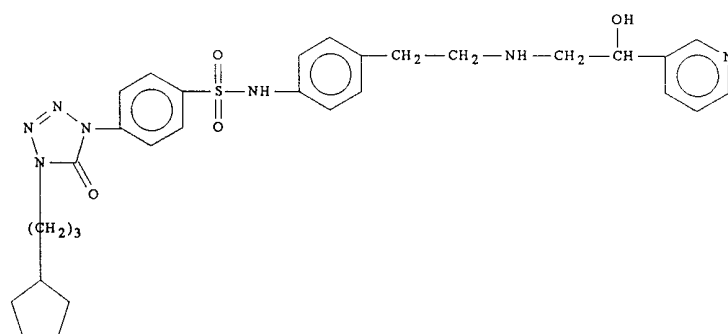
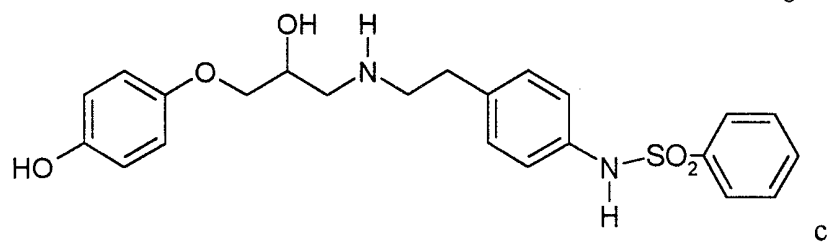
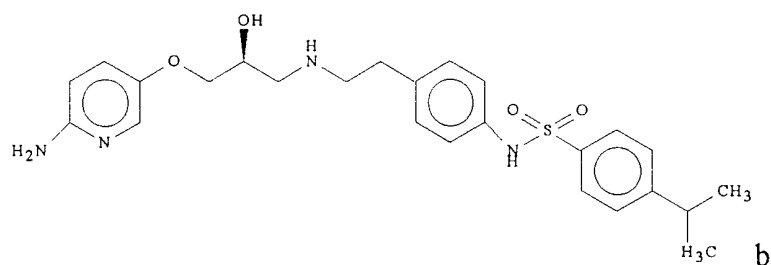
dans laquelle

- E représente un groupe l'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkoxy, un groupe phényle, un groupe nitro, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,
- L représente un groupe l'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alkoxy, un groupe phényle, un groupe nitro, un atome d'halogène ou
- E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, et
- G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un groupe hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un groupe (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un groupe hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyle, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl; un groupe (C₂-C₄)alcanoyl
- ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
5. Utilisation selon la revendication 4 caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est choisi parmi la N-[(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine et la N-[(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalen-(2R)-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

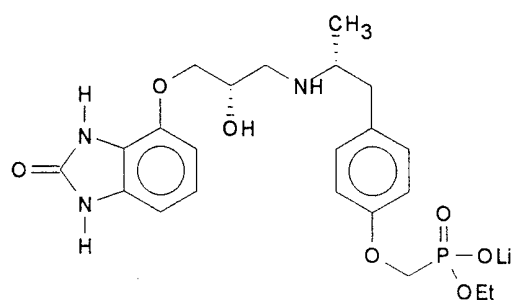
6. Utilisation selon la revendication 1 à 3 caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est choisi parmi les produits de formule (a) à (m) suivants:



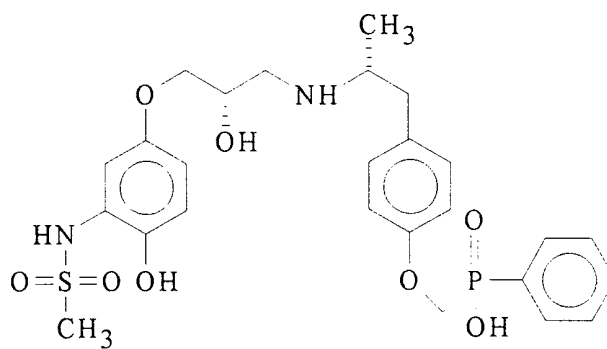
5



10

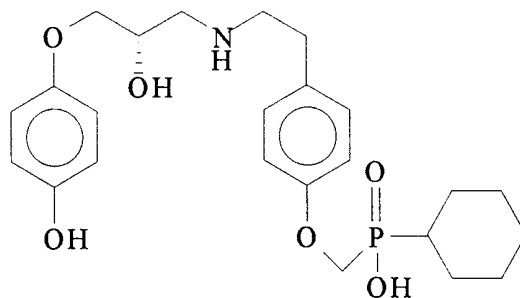


e

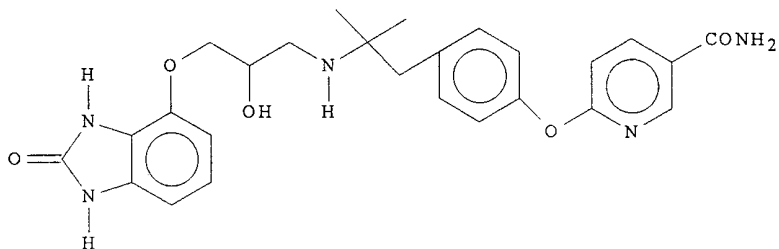


f

5

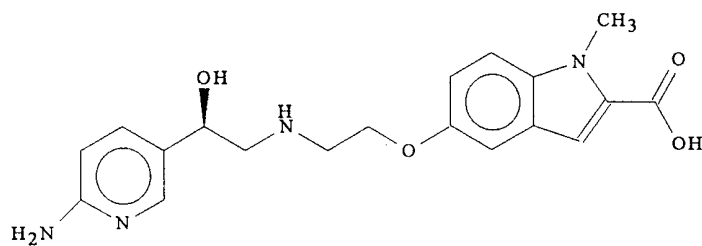


g

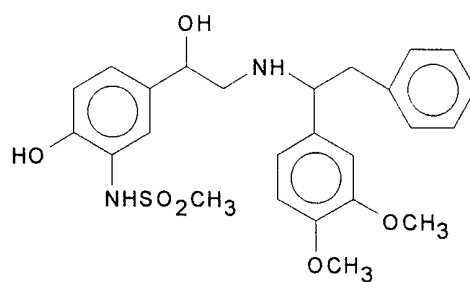


h

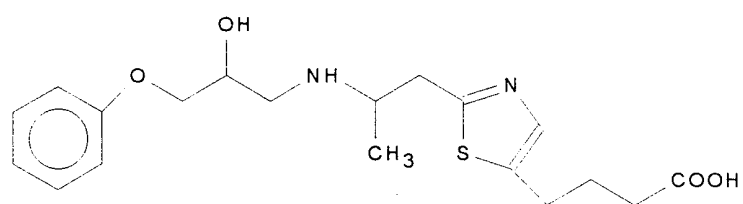
10



i

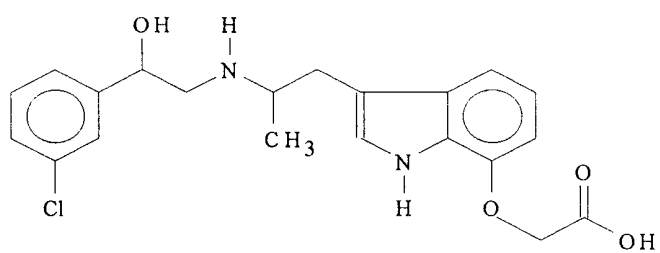


j



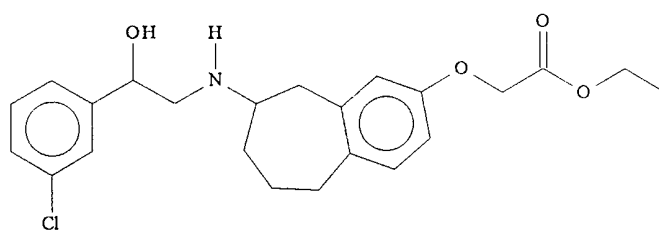
k

5



l

10



m