

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 04.12.90.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 05.06.92 Bulletin 92/23.

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

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : *SANOFI Société anonyme — FR.*

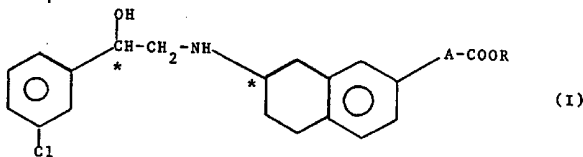
72 Inventeur(s) : *Keane Peter-Eugène, Bianchetti Alberto  
et Simiand Jacques.*

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : *Cabinet Beau de Loménie.*

54 Utilisation de phényléthanolaminotétralines pour la préparation de médicaments destinés au traitement de la  
dépression.

57 L'invention concerne l'utilisation de phényléthanolami-  
notétralines de formule I ci-après pour la préparation de  
médicaments destinés au traitement ou à la prophylaxie de  
la dépression:



dans laquelle:

A représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylèneoxy (dont l'atome  
d'oxygène est lié au noyau tétralinique), et

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>) alkyle.

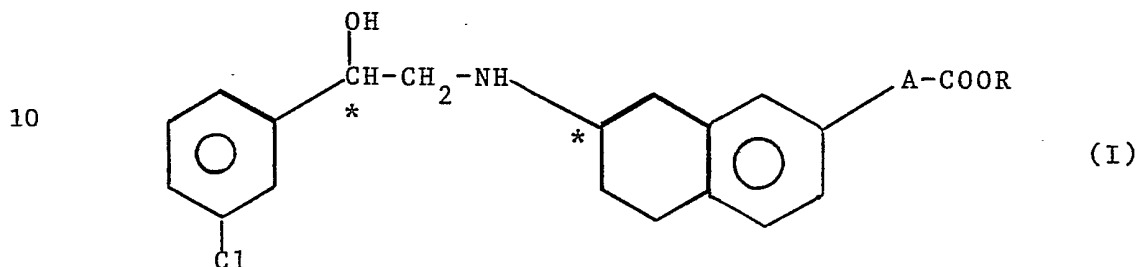
Application: médicaments pour le traitement de la dé-  
pression.

FR 2 669 821 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de certaines phényléthanolaminotétralines dans la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prophylaxie de la dépression.

5 Plus particulièrement, un premier objet de la présente invention est l'utilisation d'au moins une phényléthanolaminotétraline de formule générale (I)



dans laquelle :

15 A représente un groupe  $(C_1-C_4)$ alkylèneoxy (dont l'atome d'oxygène est lié au noyau tétralinique), et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_4)$  alkyle,

20 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prophylaxie de la dépression.

Les composés de formule (I) sont déjà connus dans l'art antérieur en tant qu'agents lypolytiques et spasmolytiques intestinaux agissant par un mécanisme de stimulation sélective de récepteurs  $\beta$  atypiques (ni  $\beta_1$ , ni  $\beta_2$ ) présents sur le côlon. Leur préparation et leur caractéristiques ont été décrite en particulier dans EP-A-211721, EP-A-303546 et EP-A-383686.

30 Il y a une quinzaine d'années, un effet sédatif a été mis clairement en évidence pour les bêta-stimulants classiques (A. Ksiazek et al., J. Pharmacol. Pharm., 26, 287-295, 1974), et des travaux plus récents ont montré aussi un effet antidépresseur pour certains produits bêta<sub>2</sub>-stimulants, par exemple clenbutérol et salbutamol, effet qui pourrait être lié à l'activité stimulante bêta-adrénergique de ces produits exercée au niveau central.

35 Malgré ces résultats pharmacologiques prometteurs, les effets

secondaires dans le domaine cardiovasculaire, rendent l'usage clinique des bêta-stimulants conventionnels extrêmement difficile.

On vient de trouver à présent que les produits de formule  
5 (I) qui exercent une activité stimulante sur les récepteurs bêta atypiques, n'ont presque aucune activité sur les récepteurs  $\beta_1$  et aucune ou dans certains cas une activité modérée sur les récepteurs  $\beta_2$ , sont thérapeutiquement très  
10 intéressants en tant qu'agents antidépresseurs ayant une activité au moins comparable à celle des puissants bêta<sub>2</sub>-agonistes classiques mentionnés ci-dessus et étant dépourvus des effets secondaires (notamment tachycardie) observés avec ces derniers.

Les propriétés des composés de formule (I) ont été étudiées  
15 à l'aide d'une batterie de tests habituellement utilisés en pharmacologie et généralement considérés en tant que prévisionnels chez l'animal d'une activité antidépressive chez l'homme (P. Simon, *Thérapie*, 1973, 28, 209-223).

Plus particulièrement, les composés de formule (I) ont été  
20 essayés chez la souris en comparaison avec le clenbutérol et le salbutamol dans les quatre tests suivants :

- Antagonisme aux effets hypothermisants de l'apomorphine
- Antagonisme aux effets hypothermisants de la réserpine
- Antagonisme aux effets hypothermisants de l'oxotrémorine
- 25 - Accroissement de la toxicité à la yohimbine

On a observé aussi les modifications éventuelles du  
comportement et de l'activité motrice chez des souris après  
traitement avec des doses croissantes des produits à  
tester.

30 Les composés de formule (I) possèdent des effets communs aux produits  $\beta$ -agonistes classiques utilisés comme produits de référence tels que le clenbutérol et le salbutamol : antagonisme aux hypothermies exercées chez la souris par la réserpine, l'oxotrémorine et l'apomorphine à forte dose, et  
35 une potentialisation de la toxicité de la yohimbine. Contrairement au clenbutérol et au salbutamol, les composés

de formule (I) ne produisent presque aucune sédation et aucune diminution de l'activité motrice spontanée chez les souris.

Ces tests ont été conduits de la façon suivante :

- 5 - **Antagonisme à l'hypothermie induite par l'apomorphine**  
(A.J. Puech et al., Psychopharmacology, 75(1), 84-91, 1981)

On a utilisé des souris mâles CD1 (Charles Rives, France) d'un poids compris entre 22 et 25 g. Les souris sont placées isolément dans des boîtes en matière plastique transparente. Les produits à tester ainsi que les produits de comparaison ont été mis en suspension dans une solution aqueuse à 1% de carboxyméthylcellulose. Les produits ont été administrés par voie intrapéritoneale sous le volume de 10 ml/kg (6 souris par dose). Les animaux de contrôle ont reçu seulement le véhicule.

La température rectale a été mesurée à l'aide d'une sonde porteuse d'un couple thermoélectrique (relié à un galvanomètre) enfoncée à une profondeur constante.

Les produits à tester ainsi que le véhicule ont été administrés 30 minutes après la mesure de la température rectale de base et 30 minutes avant l'apomorphine (16 mg/kg sous-cutanée). La température rectale a été mesurée à nouveau 30 minutes après l'administration d'apomorphine.

Les résultats ont été exprimés comme température moyenne de chaque groupe, en évaluant les significations des variations de température entre les groupes de souris traitées et ceux du contrôle à l'aide du test t de Student, et utilisés pour calculer la D.M.A., c'est à dire la dose minimum active.

30 Les résultats sont présentés dans le tableau I :

TABLEAU I

	Composé	Antagonisme à l'hypothermie induite par l'Apomorphine 16 mg/kg s.c. D.M.A. mg/kg i.p.
5	Chlorhydrate de N-[(2S)7-(2-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine	
10	(SR 58611A)	0,1 (0,3 p.o.)
	Chlorhydrate de N-[(2R)7-(2-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine	
15	(SR 58612A)	0,1
	Chlorhydrate de N-[(2S)7-(2-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2S)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine	
20	(SR 58613A)	1
	Chlorhydrate de N-[(2S)7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine	
25	(SR 58916A)	0,3
	Chlorhydrate de N-[(2R)7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine	
30	(SR 58917A)	0,3
35	Clenbutérol	0,03
	Salbutamol	1

- **Activité motrice.**

Alors que, chez la souris, le clenbutérol et le salbutamol diminuent l'activité motrice qui, à la dose de 0,03 mg/kg de clenbutérol et de 3 mg/kg de salbutamol, n'est plus, respectivement, que de 35 et 62% de celle des témoins, aux doses indiquées ci-dessus les composés (I) énumérés dans le tableau (I) n'ont provoqué presque aucune variation de la motricité, le composé SR 58611A étant complètement inactif même à la dose de 10 mg/kg i.p.

- **Antagonisme de l'hypothermie induite par la réserpine.**

Les composés de formule (I) ainsi que les produits de référence ont été administrés 4 heures après la réserpine (2,5 mg/kg, i.p.). La température rectale a été mesurée 90 minutes après l'administration des produits à tester.

Les résultats qui ont été obtenus, à titre d'exemple, avec le composé SR 58611A, sont résumés dans le tableau II :

TABLEAU II

Composé	Dose mg/kg i.p. (groupes de 6 à 10 souris par dose)	Température rectale °C (± E.S.M.) 1h 30 après l'administration du composé; 5h30 après injection de réserpine (2,5 mg/Kg, i.p.)	Dose minimum active mg/kg i.p.
SR 58611A	0	28,9 ± 0,3	0,1 (1p.o.)
	0,1	30,3 ± 0,4*	
	0,3	30,7 ± 0,3**	
	1	31,4 ± 0,2***	
Clenbutérol	0	32,8 ± 0,3	0,03
	0,03	34,0 ± 0,4*	
	0,1	35,2 ± 0,4***	
	0,3	34,5 ± 0,3***	
Salbutamol	0	29,9 ± 0,6	3
	1	30,5 ± 0,9	
	3	32,6 ± 0,4**	
	10	32,0 ± 0,7*	

\* = P < 0,05,    \*\* = P < 0,01,    \*\*\* = P < 0,001

**- Antagonisme de l'hypothermie induite par l'oxotrémorine.**

Les substances à tester ont été administrées 30 minutes avant l'oxotrémorine (0,4 mg/kg, i.p.). La température rectale a été mesurée 30 minutes après l'administration d'oxotrémorine.

L'hypothermie induite par l'administration d'oxotrémorine est antagonisée, au moins partiellement, par les composés de formule (I) ainsi que par les composés de référence.

Avec le composé SR 58611A, dont l'activité dans ce test a été étudiée plus au fond, on a vérifié que l'antagonisme progresse régulièrement avec la dose.

**- Accroissement de la toxicité à la yohimbine.**

L'administration de yohimbine, à la dose de 30 mg/kg sous-cutanée, provoque en moyenne la mort de 1 souris sur 10. Un accroissement de la toxicité est évalué en administrant les produits à étudier par voie intra-péritonéale 30 minutes avant la yohimbine et en comptabilisant le pourcentage de mortalité 24 heures après l'injection sous-cutanée de yohimbine. Les composés de formule (I) qui ont été soumis à ce test ont montré une potentialisation nette de la toxicité de la yohimbine à des doses comparables aux doses actives des composés de référence.

En outre, les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables possèdent une toxicité très faible, compatible avec l'utilisation de ces produits en tant que médicaments.

Selon la présente invention on préconise donc l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle A et R sont tels que définis ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie de la dépression.

Par sels pharmaceutiquement acceptables, on entend ici, d'une part les sels d'addition d'acides obtenus à partir de la base libre et d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables et d'autre part les sels des

composés de formule (I) dans laquelle R est l'hydrogène avec des bases minérales de préférence celles avec des métaux alcalins, tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les acides utilisables pour salifier la base libre, on peut notamment mentionner les acides chlorhydrique, bromohydrique, acétique, formique, propionique, oxalique, fumarique, maléique, succinique, benzoïque, cinnamique, mandélique, citrique, malique, tartrique, aspartique,  
10 glutamique, méthansulfonique, p-toluènesulfonique, etc.

Le chlorhydrate est de toute façon le sel d'addition acide préféré selon la présente l'invention.

Dans la formule (I) ci-dessus, les deux atomes de carbone asymétriques sont marqués par un astérisque. Tous les  
15 composés de formule (I) peuvent donc exister sous forme d'au moins quatre isomères stériques différents [(R,R), (R,S), (S,S) et (S,R)].

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges de deux, trois, ou tous les quatre isomères, dans une  
20 proportion quelconque, peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments antidépresseurs selon la présente invention. Un autre centre d'asymétrie pourrait être présent dans le radical A. De même, les stéréoisomères provenant de la présence de ce centre chiral et leurs  
25 mélanges peuvent être utilisés selon la présente invention.

Il est de toute façon sous-entendu que, comme il arrive souvent lorsque il s'agit de produits pharmaceutiquement actifs ayant un ou plusieurs centres chiraux, les différents stéréoisomères peuvent se ranger dans des  
30 niveaux d'activité différents. S'il le desire, l'homme de métier pourra, sur la base des indications données dans le texte de la présente demande et selon son expérience dans le domaine, choisir parmi les différents stéréoisomères ou mélanges d'isomères d'un composé de formule (I), le ou les  
35 plus intéressants du point de vue thérapeutique.

Un groupe de composés de formule (I) utilisés de préférence selon la présente invention comprend les composés de formule (I) dans laquelle A est groupe méthylèneoxy ou un groupe, 2-propylène-2-oxy. Un groupe plus particulièrement préféré  
5 comprend les composés de formule (I) dans laquelle A est un groupe méthylèneoxy ou 2-propylène-2-oxy et l'atome de carbone lié au groupe hydroxy a la configuration absolue R.

Les composés particulièrement préférés pour l'utilisation selon  
10 la présente invention sont des composés de formule (I) dans laquelle A est un groupe méthylèneoxy et R est un groupe méthyle ou éthyle.

Pour le traitement ou la prophylaxie de la dépression, les composés de formule (I) peuvent être administrés par voie  
15 orale, sublinguale, transdermique, rectale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

La quantité de principe actif à administrer pour le traitement ou la prophylaxie de la dépression dépend, comme il en est d'habitude, de la nature et de la sévérité des  
20 affections à traiter, ainsi que du poids des malades et de la voie d'administration.

La dose par jour chez l'homme varie généralement entre 0,01 et 30 mg par kg de poids du corps, et de préférence entre 0,01 et 10 mg par kg de poids du corps.

Cette dose est normalement subdivisée pendant la journée en 2,3, ou 4 administrations. De préférence, pour le  
25 traitement ou la prophylaxie de la dépression, les principes actifs (les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables) sont formulés en unités de dosage contenant de 0,1 à 400 mg, et préférablement de 0,5  
30 à 100 mg de principe actif en combinaison avec un support pharmaceutique.

Des formes unitaires de dosage appropriées pour l'administration orale comprennent les comprimés, les  
35 gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de 5 saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

10 On peut obtenir une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le 15 principe actif conjointement à un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

25 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

30 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

35 Le principe actif principal de formule (I) peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif de formule (I) peut être administré sous forme de base libre ou de sel pharmaceutiquement acceptable tel quel ou sous forme de complexe avec, par exemple, une cyclodextrine ou bien en association ou en co-administration avec d'autres principes actifs.

Un deuxième objet de la présente invention est donc une composition pharmaceutique destinée notamment au traitement ou à la prophylaxie de la dépression renfermant, en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

A titre d'exemple des compositions pharmaceutiques appropriées peuvent être préparées comme décrit ci-dessous.

- On prépare des comprimés à base du chlorhydrate de N-[(2S)7-(2-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (SR 58611 A), ayant la composition suivante :

SR 58611 A	5 mg
Cellulose microcristalline	40 mg
Amidon de maïs séché	40 mg
Lactose	100 mg
Stéarate de magnésium	5 mg

en broyant l'ingrédient actif jusqu'à une dimension particulière de 0,4 mm, en le faisant passer à travers un tamis de 0,4 mm d'ouverture de maille, en mélangeant la matière broyée avec les autres constituants et en comprimant pour former les comprimés. De la même façon, on prépare des comprimés contenant 10 mg d'ingrédient actif.

- On opère substantiellement de la même façon mais en utilisant en tant que principe actif le chlorhydrate de N-[(2S)7-(2-éthoxycarbonylpropan-2-yloxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine (SR 58916 A); et on obtient des comprimés ayant la composition suivante :

SR 58916 A	50,0 mg
Amidon de maïs séché	100,0 mg
Lactose	95,0 mg

Talc	4,5 mg
Stéarate de magnésium	0,5 mg

5 - 10.000 gélules avec une teneur en substance active de 20 mg sont préparées à partir des constituants suivants : 200 g de SR 58611 A, 990 g de cellulose microcristalline, 10 g de gel de silice amorphe. Les constituants ci-dessus sont bien mélangés et introduits dans des gélules de gélatine dure.

10 - On prépare une solution aqueuse stérile appropriée pour une utilisation parentérale en ampoules à base de SR 58611 A ayant la composition suivante :

SR 58611 A	5 mg
Chlorure de sodium	1 mg
Eau distillée q.s.p.	2 ml

15 L'invention a également trait à une méthode de traitement ou de prophylaxie de la dépression qui comprend l'administration aux malades qui en nécessitent, d'une quantité thérapeutique ou prophylactique d'au moins un composé de formule (I) dans laquelle A et R sont tels que définis ci-dessus ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20

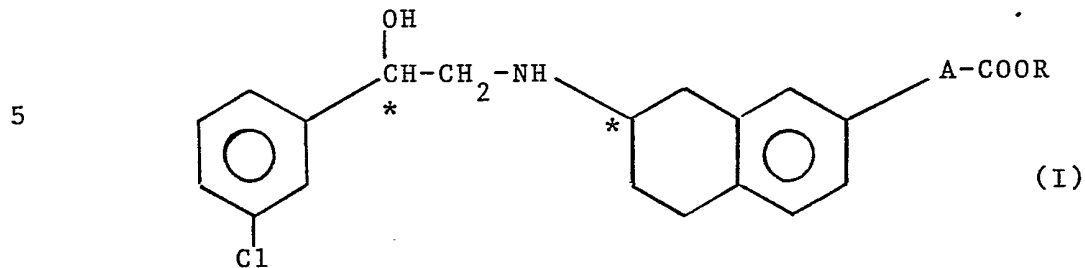
25

30

35

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé de formule (I)



- 10 dans laquelle A représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène-oxy et R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un atome d'hydrogène ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prophylaxie de la dépression.
- 15 2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle A représente un groupe méthylèneoxy ou 2-propylène-2-oxy.
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'atome de carbone lié au groupe hydroxy dans la formule (I) a la
- 20 configuration absolue R.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que R est le groupe méthyle ou le groupe éthyle.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le
- 25 composé de formule (I) est choisi entre le N-[(2S) 7-(2-éthoxycarbonylméthoxy)-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]- (2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)-éthanamine, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Composition pharmaceutique destinée au traitement ou à
- 30 la prophylaxie de la dépression renfermant, en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I) dans laquelle A et R sont tels que définis dans la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9015171  
FA 449785

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X,D	FR-A-2 643 076 (MIDY S.p.A.) * Page 7, lignes 11-17 * & EP-A-383 686 ---	1-6
X,D	FR-A-2 584 712 (MIDY S.p.A.) * Résumé * & EP-A-211 721 -----	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
14-02-1991		GAC G.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie                      A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons                      .....                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)