

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

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

**2 648 042**

②1 N° d'enregistrement national :

**89 07816**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 31/135.

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 juin 1989.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 14 décembre 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : *MIDY S.P.A., Société anonyme.* — IT.

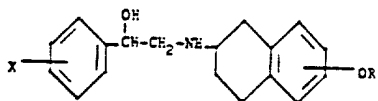
⑦2 Inventeur(s) : Luciano Manara.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Utilisation de phényléthanolaminotétralines pour la préparation de médicaments pour le traitement des affections oculaires.

⑤7 L'invention a pour objet l'utilisation de phényléthanolami-  
notétralines de formule :



dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène, un  
groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle inférieur et R  
représente l'hydrogène ou un groupe méthyle non substitué ou  
substitué par un groupe carboxy ou carbalcoxy inférieur, pour  
la préparation de médicaments destinés au traitement des  
affections oculaires.

Application : traitement de l'hypertension oculaire et du  
glaucome.

FR 2 648 042 - A1

- 1 -

La présente invention concerne l'utilisation de phényléthanol-  
aminotétralines et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour  
la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au  
traitement des affections oculaires, en particulier au traitement de  
5 l'hypertension oculaire et du glaucome. La présente invention  
concerne également des compositions pharmaceutiques pour les mêmes  
indications.

Le glaucome est une affection oculaire caractérisée, entre autres  
symptômes, par une augmentation lente ou rapide de la pression  
10 intraoculaire. Le glaucome conduit à la destruction des fibres du  
nerf optique et peut entraîner la perte de la vision.

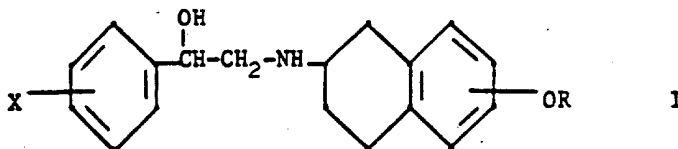
Un des traitements majeurs du glaucome consiste à réduire la  
pression intraoculaire. Les médicaments connus actuellement pour le  
traitement du glaucome présentent des difficultés d'emploi. Ainsi par  
15 exemple, la pilocarpine présente des effets secondaires locaux, tan-  
dis que des principes actifs comme l'épinéphrine ou un bêta-bloquant  
adrénergique, le timolol, sont difficilement utilisables pour cer-  
tains patients atteints de maladies cardiovasculaires ou ne suppor-  
tant pas les effets cardiovasculaires généraux de ces drogues.

20 Les demandes de brevets européens publiées sous les n. 211721,  
303545 et 303546 décrivent des phényléthanolaminotétralines ayant une  
activité antiobésité et modulatrice de la motricité intestinale.

On a maintenant trouvé que les phényléthanolaminotétralines  
décrites dans les trois documents ci-dessus peuvent être utilisées  
25 pour le traitement des affections oculaires, notamment de  
l'hypertension oculaire et du glaucome.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects,  
l'utilisation d'une phényléthanolaminotétraline ou d'un de ses sels  
pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions  
30 pharmaceutiques destinées au traitement des affections oculaires, no-  
tamment au contrôle de la pression intraoculaire et au traitement de  
l'hypertension oculaire et du glaucome, ladite phényléthanolamino-  
tétraline ayant la formule :

- 2 -



5 dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle inférieur et R représente l'hydrogène ou un groupe méthyle non substitué ou substitué par un groupe carboxy ou carbalcoxy inférieur.

10 Le terme "alkyle inférieur", tel qu'utilisé ici, désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure saturé contenant 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou n-butyle.

15 Le terme "carbalcoxy inférieur" désigne un ester d'alkyle inférieur du groupe carboxyle, le terme alkyle inférieur étant tel que défini ci-dessus; plus particulièrement, les termes "carbalcoxy", "carbométhoxy" et "carbéthoxy" sont utilisés ici comme synonymes des termes alcoxycarbonyle, méthoxycarbonyle et éthoxycarbonyle.

Le terme "halogène" désigne les quatre halogènes courants, à savoir le fluor, le chlore, le brome et l'iode, le fluor et, plus particulièrement, le chlore étant préférés.

20 Les composés de formule I ci-dessus peuvent être sous une forme optiquement inactive ou sous une forme optiquement active choisie parmi celles des énantiomères, des diastéréoisomères et de leurs mélanges. Tous ces composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés dans le cadre de la présente invention.

25 Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I, par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2-sulfonate, sont ceux qui sont obtenus par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec  
30 une solution de l'acide choisi dans le même solvant.

Lorsque le composé de formule I possède un groupe carboxyle libre, son caractère amphotère permet la préparation de sels soit avec des acides soit avec des bases pharmaceutiquement acceptables. Les  
35 sels avec des bases pharmaceutiquement acceptables sont de préférence

ceux avec des métaux alcalins tels que le sodium, mais les sels avec des bases organiques, tels que le sel avec le trométamol, sont également convenables.

Sont préférés les composés de formule I ci-dessus, dans laquelle X est 3-chloro et R est l'hydrogène ou un groupe carbométhoxyméthyle ou carbéthoxyméthyle.

Des principes actifs particulièrement avantageux sont

- le 2-[7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]amino-1-(3-chlorophényl)éthanol ("COMPOSE A") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 211721);
- la N-[(2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE B") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303545);
- la N-[(2R)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE C") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303545);
- la N-[(2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2S)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE D") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303545);
- la N-[(2R)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2S)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE E") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303545);
- la N-[(2R)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE F") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303546);
- la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE G") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303546);
- la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2S)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE H") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303546);
- la N-[(2R)-7-méthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ("COMPOSE I") et ses sels pharmaceutiquement acceptables (EP 303546);

- 4 -

Les composés de formule I ci-dessus peuvent être préparés comme décrit dans les trois demandes de brevets ci-dessus.

5 Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont peu toxiques. Leur toxicité aigue est bien inférieure à la dose prévue pour le traitement thérapeutique. Il sont bien tolérés localement après administration oculaire.

10 La présente invention concerne également, selon un autre de ses aspects, une méthode pour le traitement des affections oculaires, notamment pour le contrôle de la pression intraoculaire et le traitement de l'hypertension oculaire et du glaucome chez les mammifères, y compris l'homme, ladite méthode étant caractérisée en ce qu'on administre auxdits mammifères une quantité efficace d'un composé de formule ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention se rapporte également à l'utilisation d'une phényléthanolaminotétraline de formule I ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un autre principe actif indiqué pour le traitement du glaucome. Le principe actif utilisé en combinaison avec le composé de l'invention peut être un anti-inflammatoire notamment un anti-inflammatoire stéroïdien ou corticostéroïde  
20 pour le traitement du glaucome dont un effet secondaire est l'augmentation de la pression intraoculaire.

25 La présente invention concerne également une composition pharmaceutique contenant une phényléthanolaminotétraline de formule I ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et destinée au traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire consécutive à un traitement par des anti-inflammatoires stéroïdiens.

30 Les phényléthanolaminotétralines utilisées selon la présente invention sont administrées de préférence sous forme de compositions pharmaceutiques ophtalmiques pour une administration topique sur l'oeil, comme des solutions, des suspensions ou des pommades.

35 Les formulations ophtalmiques selon l'invention peuvent contenir de 0,00001 à 1% en poids d'un composé de la présente invention, plus particulièrement de 0,0001 à 0,2 %. Chaque unité de dosage (goutte) comprend une quantité de phényléthanolaminotétraline comprise entre 10 ng et 1 mg, préférentiellement entre 100 ng et 0,2 mg.

L'administration de ces formulation peut être effectuée par application dans l'oeil de 1-2 gouttes 1 à 3 fois par jour de façon à assurer une posologie journalière de 10 ng à 1 mg, de préférence de 100 ng à 0,2 mg de principe actif.

5 L'expression "contrôle de la pression intraoculaire élevée", telle qu'utilisée dans la présente description, signifie la régulation, la diminution et la modulation de la tension  
10 intraoculaire élevée qui est le premier symptôme permettant le diagnostic du glaucome. L'expression signifie également que la diminution de la pression intraoculaire obtenue selon l'invention par  
15 utilisation d'une phényléthanolaminotétraline de formule I ou d'un de ses sels est maintenue pour une période de temps suffisante, par exemple entre l'administration de deux doses consécutives.

L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire d'une composition pharmaceutique selon l'invention peut être déterminé chez  
15 l'animal, par exemple chez le lapin, dans un test qui prévoit l'administration orale de quantités importantes d'eau, tel que décrit par exemple dans Arch. Ophthal., 1969, 82, 381-384 ou dans J. Ocul. Pharmacol., 1985, 1 (2), 161-168.

20 Pour préparer des formulations convenables, les compositions pharmaceutiques peuvent être mélangées avec un véhicule convenable soit pour une administration ophtalmique topique, soit pour une administration par voie générale. Comme véhicules pharmaceutiques acceptables pour une administration ophtalmique, on peut citer l'eau, un  
25 mélange d'eau et de solvants miscibles à l'eau comme les alcanols inférieurs, les huiles végétales, les huiles minérales et comprenant de 0,5 à 5 % en poids d'hydroxyéthylcellulose, d'oléate d'éthyle, de carboxyméthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone et d'autres polymères solubles dans l'eau, non toxiques et compatibles avec une utilisation  
30 ophtalmique, par exemple des dérivés de la cellulose, tels que le méthylcellulose, un dérivé d'un métal alcalin de carboxyméthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, des acrylates, tels que des sels d'acides polyacryliques, des éthylcrylates, des polyacrylamides, des  
35 produits naturels, tels que la gélatine, les alginates, les pectines.

le tragacathe, le karaya, le chondrus, l'agar, l'acacia, des dérivés d'amidon comme l'acétate d'amidon, les éthers d'hydroxyéthylamidon, l'hydroxypropylamidon, ainsi que d'autres dérivés synthétiques comme le polyvinylalcool, le polyvinylpyrrolidone, le polyvinylméthyléther, le polyéthylèneoxyde, le carbopol neutre ou le xanthane ou des mélanges de ces polymères. La préparation pharmaceutique peut aussi contenir des substances auxiliaires non toxiques comme des émulsifiants, des conservateurs, des agents de mouillage, des agents texturants et d'autres comme par exemple les polyéthylènes glycols 200, 300, 400, 600, les carbowax 1000, 1500, 4000, 6000, 10000 des produits antibactériens, comme des ammonium quaternaires, des sels phénylmercuriques connus pour avoir des propriétés stérilisantes à froid sans être agressifs, le timérosal, le propylparaben, l'alcool benzylique, le phényl éthanol, des agents tampons comme un chlorure de métal alcalin, des tampons borate, acétate ou gluconate, des antioxydants comme le métabisulfite de sodium, l'hydroxyanisole butylé, l'hydroxytoluène butylé ou des agents semblables et d'autres agents classiquement utilisés comme le monolaurate de sorbitan, l'oléate de triéthanolamine, le monopalmitate de polyéthylène sorbitan, un sel de métal alcalin du dioctyl sulfosuccinate, le monothioglycérol, l'acide éthylènediamine tétracétique ou autres.

De plus, des excipients ophtalmiques acceptables peuvent être utilisés comme le tampon phosphate, l'acide borique isotonique, un chlorure alcalin isotonique, ou la trométhamine par exemple.

La préparation pharmaceutique peut également être une suspension dans laquelle les particules solubles sont des polymères solubles dans l'eau ou insolubles. Une telle suspension peut contenir des microformes, telles que des microparticules ou des nanoparticules.

Les phényléthanolaminotétralines utilisées selon la présente invention peuvent également être administrées sous forme de compositions pharmaceutiques pour une administration entérale ou parentérale; de telles compositions et dosages sont décrits dans EP 211721.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir des agents thérapeutiques additionnels. Ainsi des antibiotiques, des

- 7 -

anesthésiques ou d'autres agents abaissant la pression intraoculaire peuvent être présents.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

5 EXEMPLE 1.

Solution ophtalmique :

	Composé G (comme chlorhydrate)	1,0 mg
	$PO_4 H_2 Na$	10,4 mg
	$PO_4 H Na_2$	2,4 mg
10	chlorobutanol	5,0 mg
	hydroxypropylméthylcellulose	5,0 mg
	NaOH 1 N q.s.	pH = 7,4
	eau distillée q.s.p.	1,0 ml

15 Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habituelles pour obtenir une solution ophtalmique.

EXEMPLE 2.

Solution ophtalmique :

	Composé F (comme chlorhydrate)	1,0 mg
	$PO_4 H_2 Na$	10,4 mg
20	$PO_4 H Na_2$	2,4 mg
	chlorobutanol	5,0 mg
	hydroxypropylméthylcellulose	5,0 mg
	Na OH 1 N q.s.	pH = 7,4
	eau distillée q.s.p.	1,0 ml

25 Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habituelles pour obtenir une solution ophtalmique.

EXEMPLE 3.

Solution ophtalmique :

	Composé G (comme chlorhydrate)	1,0 mg
30	phosphate sodique de bétamétasone	1,0 mg
	$PO_4 H_2 Na$	10,4 mg
	$PO_4 H Na_2$	2,4 mg
	chlorbutanol	5,0 mg
	hydroxypropylméthylcellulose	5,0 mg
35	Na OH 1 N q.s.	pH = 7,4

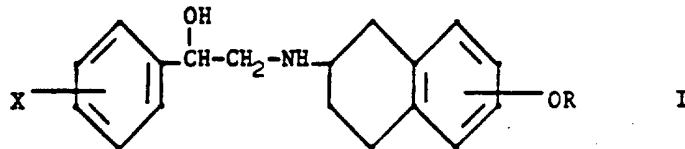
- 8 -

eau distillée q.s.p. 1,0 ml

Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habituelles pour obtenir une solution ophtalmique.

## REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une phényléthanolaminotétraline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des affections oculaires, ladite phényléthanolaminotétraline ayant la formule



- 10 dans laquelle X représente l'hydrogène, un halogène, un groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle inférieur et R représente l'hydrogène ou un groupe méthyle non substitué ou substitué par un groupe carboxy ou carbalcoxy inférieur.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phényléthanolaminotétraline a la formule I indiquée dans la revendication 1 dans laquelle X est 3-chloro et R est l'hydrogène ou un groupe carbométhoxyméthyle ou carboéthoxyméthyle.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la phényléthanolaminotétraline est :
- 20 - la 2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-(3-chlorophényl)éthanol et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
- la N-[(2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
- 25 - la N-[(2R)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
- la N-[(2S)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
- 30 - la N-[(2R)-7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;

- la N-[(2R)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]- (2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
  - 5 - la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]- (2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
  - la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]- (2S)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables;
  - 10 - la N-[(2R)-7-méthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]- (2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine et ses sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Composition pharmaceutique destinée au traitement des affections oculaires, obtenue par utilisation d'une
- 15 phényléthanolaminotétraline ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en tant que principe actif.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une solution pour l'application
- 20 ophtalmique contenant de 0,00001 à 1% de principe actif en mélange avec un excipient pharmaceutique.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,0001 à 0,2 % de principe actif dans un excipient ophtalmique acceptable pour un usage topique.