

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1002060A3

NUMERO DE DEPOT : 8701205

Classif. Internat.: C07D A61K

Date de délivrance : 12 Juin 1990

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 23 Octobre 1987 à 14h05
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141, 4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)s par : KEUTERICKX Joseph, OFFICE PARETTE (Fred. Maes),
Avenue d'Auderghem 33 Bte 4 - 1040 - BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : AGENT THERAPEUTIQUE ET SON UTILISATION.

Priorité(s) 24.10.86 CH CHA 423586 19.01.87 CH CHA 17887 12.03.87 CH CHA 92587
12.03.87 CH CHA 92687

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et au risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 12 Juin 1990
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

"Agent thérapeutique et son utilisation".

L'invention concerne le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol et ses sels, son utilisation et sa préparation, des compositions pharmaceutiques contenant cette substance active et leur préparation. L'invention a également pour objet l'utilisation du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique ou d'un de ses sels non toxiques acceptables pour l'usage pharmaceutique et de compositions pharmaceutiques contenant une telle substance active pour le traitement des états d'angoisse.

Dans la demande de brevet de la RFA DOS 2 409 313, on décrit entre autres le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique. Les substances décrites dans cette publication peuvent être utilisées en tant que bloquants des β -récepteurs, dans certains cas avec des propriétés inhibitrices de l'excitation. Ces propriétés ont été mises en évidence dans le test d'antagonisme pargyline-résérpine. Dans ce modèle d'essai, on détermine l'inhibition, par les substances soumises aux essais, de l'hyperactivité non motivée résultant d'une excrétion de noradrénaline induite par des moyens pharmacologiques. On observe une inhibition de l'hyperactivité ainsi provoquée aux fortes doses, c'est-à-dire dans l'intervalle des doses dans lequel on observe également

les propriétés de blocage des β -récepteurs. On propose en tant que posologie quotidienne, à l'administration de comprimés, environ 30 à 240 mg par jour de substance active.

5 On a maintenant constaté avec surprise que le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol, à l'état libre ou à l'état de sel non toxique acceptable pour l'usage pharmaceutique, n'avait pas les propriétés β -bloquantes en question mais avait par con-
10 tre des propriétés anxiolytiques marquées. En outre, l'énantiomère (+) a des activités nootropes et anti-dépressives.

L'invention a donc pour objet le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou
15 un sel non toxique, en particulier un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé.

Les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique de la substance active particulière sont ses sels formés par addition avec des acides acceptables pour
20 l'usage pharmaceutique, par exemple avec des acides inorganiques forts tels que les acides minéraux, avec les acides sulfamiques tels que les acides cyclo-(alkyle inférieur)-sulfamiques, avec les acides organiques carboxyliques forts tels que les acides alcanœiques in-
25 férieurs, les acides dicarboxyliques éventuellement insaturés ou les acides alcanœiques inférieurs portant des substituants hydroxy et/ou oxo, ou avec des acides sulfoniques tels que les acides (alcane inférieur)- ou benzène-sulfoniques éventuellement substitués, et par
30 exemple le sulfate, le phosphate, un halogénhydrate tel que le chlorhydrate ou le bromhydrate, le cyclohexyl-sulfamate, l'acétate, le malonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le citrate, le tartrate, le pyruvate ou un sulfonate, en particulier le méthane-sulfonate, mais
35 également le benzène ou le p-toluène-sulfonate. Le fuma-

rate correspondant est un sel particulièrement apprécié, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de l'énantiomère (+), alors que le racémate est de préférence utilisé à l'état de chlorhydrate. L'expression "inférieur" s'appliquant à des structures partielles, indique, sauf mention contraire, que ces structures contiennent jusqu'à 7 atomes de carbone inclus et surtout jusqu'à 4 atomes de carbone inclus.

En raison de l'étroite relation qui existe entre la substance active particulière à l'état libre et à l'état de sel acceptable pour l'usage pharmaceutique, tout ce qui a été dit ci-dessus et sera dit ci-après concernant le composé libre et respectivement ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique doit être compris comme s'appliquant lorsque c'est judicieux aux sels acceptables pour l'usage pharmaceutique et au composé libre respectivement.

La substance active utilisable dans chaque cas conformément à l'invention peut également être à l'état d'hydrate ou contenir à l'état occlus d'autres solvants acceptables pour l'usage pharmaceutique, par exemple les solvants utilisés pour la cristallisation de la substance active qui est solide.

Le profil anxiolytique caractéristique du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol apparaît par exemple dans les résultats du test de Geller [J. Geller, Psychopharmacologia, 3, page 374 et suivantes (1962)] dans lequel des rats sont exposés à une situation de conflit induite par des chocs sur les pieds; dans cet essai, le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol s'est avéré un anxiolytique puissant. Dans cet essai, les pieds des animaux d'expérience sont exposés périodiquement à un choc électrique lorsque les animaux manoeuvrent un levier permettant un apport de nourriture.

Normalement, lorsqu'on administre de fortes doses d'anxiolytique, la réaction à la punition est inhibée. Sur un groupe de rats auxquels on a administré une dose de 3 mg/kg p.o. de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol, environ 80 % des animaux d'expérience et au-dessus réagissent déjà avec une augmentation marquée de la fréquence des manoeuvres du levier au cours de la phase de choc.

On a pu constater en particulier des effets
10 anxiolytiques signifiants après administration de la substance active dans des situations de conflits sociaux chez les singes rhésus. La base expérimentale de ce test de conflit social, analogue à celui décrit par J. Jaekel dans Biologische Psychiatrie
15 (Forschungsergebnisse), sous la direction de W. Kemp, Springer Verlag, Heidelberg, 1986, est l'ordre hiérarchique des singes rhésus. La position hiérarchique relative d'un animal constitue le facteur déterminant des communications interindividuelles, par exemple en
20 matière d'agression ou de toilette sociale mutuelle. Normalement, les animaux occupant un bas rang hiérarchique sont opprimés par les membres du groupe occupant une position plus élevée. Les animaux opprimés se retirent dans une situation d'isolement social et évitent
25 anxieusement tout contact social. Des administrations répétées de substance active à des doses de 0,2 mg/kg p.o. à des groupes de 5 et 7 singes respectivement ont conduit à une diminution significative du modèle de comportement anxieux des singes occupant les positions les
30 plus basses de la hiérarchie. Ils ont également pris des contacts sociaux actifs et ont participé aux soins alors qu'ils ne l'avaient jamais fait auparavant. Ces effets sont considérés comme une anxiolyse nette.

Dans des modèles d'essais sur singes rhésus
35 et sur rats, on a en outre constaté une composante

d'activité supplémentaire nootrope et antidépressive. Ainsi, le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol, dans une étude avec double essai à blanc sur des singes rhésus, comparativement au placebo, dans le "Delayed-Matching-to-Sample-Test" (conformité au modèle retardée dans le temps) d'après le mode opératoire de H.F. Harlow et collaborateurs, J. Comp. Physiol. Psychol. 53, 113-121 (1960), a provoqué, par exemple à une dose de 1 mg/kg p.o. un taux de succès accru dans une mesure significative dans le domaine du déficit. Il s'agit là du retard dans le temps, en s, au bout duquel un singe atteint un succès de discrimination inférieur à 75 %. En outre, les durées de retard pour le domaine du déficit ont été accrues en moyenne de 20 s. Outre ces effets nootropes, on a également observé dans cet essai des propriétés antidépressives. En effet, les singes rhésus ont manifesté de nettes augmentations des motivations et des stimulations car leur intérêt à l'égard des tâches posées et leur disponibilité à l'égard d'une collaboration ont augmenté nettement.

Les composantes d'activités nootrope et antidépressive se manifestent également dans des essais sur les rats. Ainsi, dans un labyrinthe en hauteur compliqué analogue au modèle de J.B. Watson, Animal Education, Contrib. Psychol. Lab. Univ. Chicago, 4, 5-122 (1903), un plus petit nombre de fautes indique une amélioration nette des capacités d'orientation des rats (activité nootrope). En raison d'effets d'accentuation des motivations et des impulsions, les rats, comparativement aux animaux auxquels on a administré le placebo, vont du départ au but offrant une récompense dans des durées nettement plus courtes, ce qui permet de conclure à des propriétés antidépressives de la substance active.

En outre, le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyr-

role-1-yl)-phénoxy]-2-propanol administré à des rats dans le modèle de screening de S. Bischoff et collaborateurs, *Europ. J. of Pharmacology* 104, 173-176 (1984), in vivo, provoque des augmentations, fonction de la
5 dose, de la fixation de la ^3H -spipérone par les récepteurs striaux de la dopamine.

Ainsi donc, le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol présente un profil anxiolytique marqué et spécifique car il diminue par
10 exemple le comportement agressif et conduit surtout à une amélioration du comportement social positif. En outre, cet énantiomère (+) a des activités nootrope et antidépressive nettes. Par conséquent, le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou
15 l'un de ses sels non toxiques acceptables pour l'usage pharmaceutique peuvent être utilisés pour le traitement des états d'anxiété, en particulier des états d'anxiété généralisés (chroniques), des désordres paniques, du comportement de contrainte obsessionnelle et des
20 phobies telles que les phobies sociales, la néophobie (l'anxiété du nouveau) et l'agoraphobie (l'anxiété des grands espaces vides), pour le traitement des démences de tous types, par exemple de la maladie d'Alzheimer et des déficiences de l'intelligence et de
25 la mémoire dues à l'âge ou d'origine traumatique, ainsi que pour le traitement des dépressions.

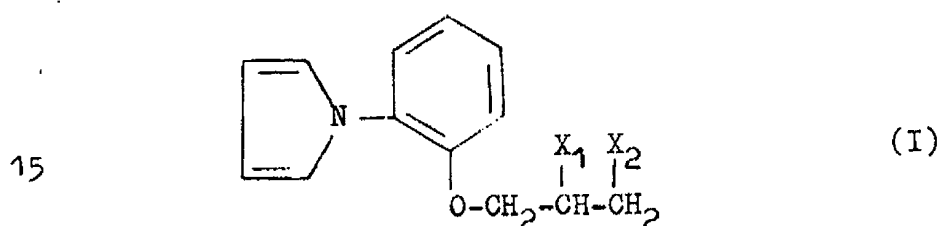
L'invention a donc également pour objet l'utilisation du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou de l'un de ses sels non toxiques
30 acceptables pour l'usage pharmaceutique pour le traitement des états d'anxiété, des démences de tous types et des dépressions et pour la préparation de compositions pharmaceutiques prévues pour le traitement des états d'anxiété, des démences de tous types et des
35 dépressions.

L'invention a encore pour objets des procédés de préparation du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol et de ses sels, procédés qui peuvent être mis en oeuvre de manière connue en soi

5 et se caractérisent par exemple en ce que :

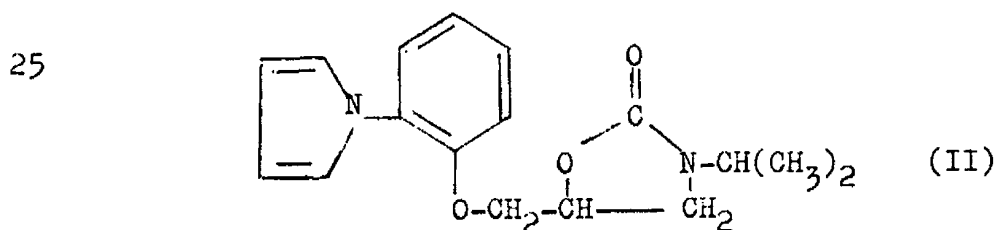
a) on isole l'énantiomère (+) par résolution du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique ou d'un sel de ce composé, ou bien

b) on fait réagir avec l'isopropylamine un
10 énantiomère de formule



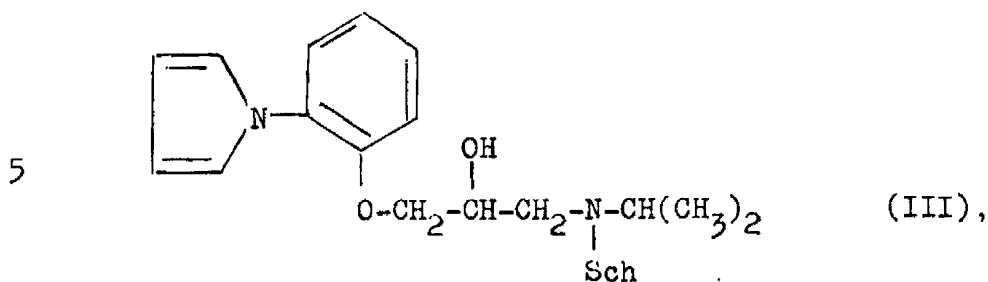
dans laquelle X_1 et X_2 représentent ensemble -O- ou bien X_1 représente un groupe hydroxy et X_2 un groupe
20 hydroxy estérifié réactif, principalement un halogène ou un groupe sulfonyloxy, ou bien

c) on hydrolyse l'énantiomère (R) de formule

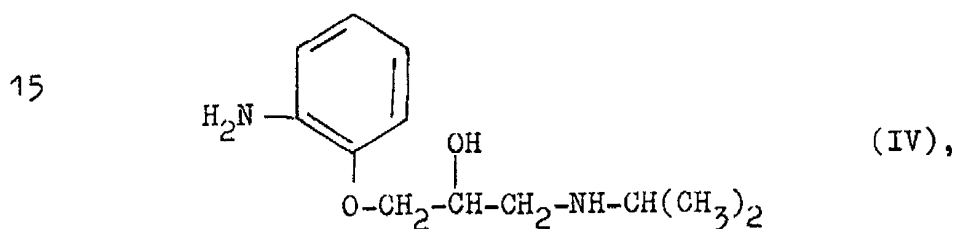


30 ou bien

d) dans le composé énantiomère (R) de formule



dans laquelle Sch représente un groupe utilisé couram-
 10 ment pour la protection des groupes amino, on élimine
 ce groupe protecteur, ou bien
 e) partant de l'énantiomère (R) de formule



20 on forme le cycle pyrrole-1-yle et/ou on convertit le
 (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-
 propanol ainsi obtenu à l'état libre en un sel ou on
 convertit un sel du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrol-
 1-yl)-phénoxy]-2-propanol ainsi obtenu en l'énantiomère
 25 libre.

Les réactions décrites ci-dessus et ci-après
 dans leurs diverses variantes sont réalisées de manière
 connue en soi, par exemple en l'absence ou, plus cou-
 ramment, en présence d'un solvant ou diluant approprié
 30 ou d'un mélange de solvants ou diluants, et on opère
 lorsque c'est nécessaire en refroidissant, à tempéra-
 ture ambiante ou à chaud, par exemple dans un inter-
 valle de température allant d'environ -10°C jusqu'à la
 température d'ébullition du milieu de réaction, de pré-
 35 férence entre -10 et 150°C environ et lorsque c'est

nécessaire dans un récipient fermé, sous pression, en atmosphère de gaz inerte et/ou en milieu anhydre.

Les produits de départ de formules I, II et III dont il a été question ci-dessus et dont on repar-
5 lera ci-après, et qui ont été mis au point pour la préparation du composé selon l'invention et de ses sels, sont connus pour certains d'entre eux ou peuvent également être préparés par des procédés connus, par exemple par des procédés analogues aux variantes opératoires
10 décrites ci-dessus.

Les produits de départ contenant un centre basique peuvent par exemple être à l'état de sels formés par addition avec des acides, par exemple les acides énumérés ci-dessus en référence aux sels du composé se-
15 lon l'invention.

Dans le cadre de la description ci-dessus et ci-après des procédés, lorsqu'on parle d'un groupe hydroxy estérifié réactif et sauf mention contraire, il s'agit en particulier d'un groupe hydroxy estérifié par
20 un acide inorganique fort ou par un acide organique sulfonique, et par exemple d'un atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode, d'un groupe sulfonyloxy, par exemple hydroxysulfonyloxy, halogénosulfonyloxy, par exemple fluorosulfonyloxy, d'un groupe (alcane
25 en C 1-C 7)-sulfonyloxy éventuellement substitué, par exemple par des halogènes, par exemple d'un groupe méthane- ou trifluorométhane-sulfonyloxy, d'un groupe cycloalcane-sulfonyloxy en C 3-C 7, par exemple cyclohexane-sulfonyloxy, ou d'un groupe benzène-sulfonyloxy
30 éventuellement substitué par exemple par des groupes alkyle en C 1-C 7 ou des halogènes, et par exemple d'un groupe p-bromophényl- ou p-toluène-sulfonyloxy.

Le groupe protecteur du groupe amino Sch est en particulier un groupe arylméthyle, par exemple mono-,
35 di- ou tri-phénylméthyle mais surtout un groupe benzyle.

Lorsque, dans les réactions décrites ci-dessus et ci-après, on utilise par exemple des bases, il s'agit par exemple, et sauf mention contraire, d'hydroxydes, d'hydrures, d'amidures, d'alcanolates, de carbonates, de triphénylméthylures, de di-(alkyle en C 1-C 7)-amidures, d'amino-(alkyle en C 1-C 7)-amidures ou de (alkyle en C 1-C 7)-silylamidures de métaux alcalins, de naphtylamines, d'alkylamines en C 1-C 7, de composés hétérocycliques basiques, d'hydroxydes d'ammonium ou d'amines carbocycliques. On mentionnera en particulier l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde, l'hydrure, l'amidure, l'éthylate de sodium, le tert-butylate, le carbonate de potassium, le triphénylméthylure, le diisopropylamidure de lithium, le 3-(aminopropyl)-amidure, le bis-(triméthylsilyl)-amidure de potassium, le diméthylaminonaphtalène, la di- ou tri-éthylamine, la pyridine, l'hydroxyde de benzyl-triméthylammonium, le 1,5-diaza-bicyclo[4.3.0]-nona-5-ène (DBN) ou le 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undéca-7-ène (DBU).

Selon la nature du produit de départ, les variantes opératoires décrites ci-dessus peuvent être mises en oeuvre de manière que la synthèse particulière se déroule sélectivement par rapport à un énantiomère, c'est-à-dire qu'on obtienne exclusivement ou en proportions prépondérantes un seul des énantiomères possibles.

Variante a) :

Le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique peut être résolu en les antipodes optiques par des modes opératoires connus, par exemple par recristallisation dans un solvant possédant l'activité optique, par chromatographie sur des matières absorbantes chirales, à l'aide de microorganismes appropriés, par scission à l'aide d'enzymes spécifiques immobilisées, en passant par la formation de

composés d'inclusion, par exemple par utilisation d'éthers en couronne chiraux, dans laquelle un seul des énantiomères est complexé, ou par conversion en des sels diastéréoisomères, par exemple par réaction
5 du racémate basique avec un acide énantiomère tel qu'un acide carboxylique, par exemple l'acide mandélique, l'acide tartrique ou l'acide malique ou un acide sulfonique, par exemple l'acide camphosulfonique, en faisant suivre de la séparation du mélange de diastéréoisomères
10 ainsi obtenu, par exemple sur la base de solubilités différentes, en les diastéréoisomères à partir desquels on peut libérer l'énantiomère recherché par action de réactifs appropriés.

Variante opératoire b) :

15 Lorsque X_1 et X_2 de la formule I forment ensemble -O-, on utilise l'énantiomère (R) correspondant. La conversion de cet énantiomère est de préférence réalisée à l'aide d'un excès d'isopropylamine.

Pour la conversion du composé de formule I
20 dans laquelle X_2 représente de préférence un halogène tel que le chlore ou le brome, ou un groupe sulfonyloxy, et X_1 représente un groupe hydroxy, on met en oeuvre la forme énantiomère (S). La conversion d'un tel énantiomère de formule I en l'énantiomère selon l'invention
25 peut être effectuée par exemple en présence d'une des bases minérales mentionnées ci-dessus mais on utilise surtout un excès d'isopropylamine.

Variante c) :

L'hydrolyse de l'énantiomère (R) de formule
30 II peut être réalisée en particulier en présence d'une base, surtout par hydrolyse alcaline, par exemple en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que la lessive de soude.

Variante d) :

35 La séparation du groupe protecteur du groupe

amino Sch de l'énantiomère (R) de formule III est réalisée de manière connue en soi. Ainsi par exemple, lorsque Sch est un groupe benzyle, on peut l'éliminer par hydrogénation catalytique.

- 5 Les catalyseurs d'hydrogénation utilisables sont par exemple des éléments du sous-groupe VIII de la Classification Périodique des Eléments ou leurs dérivés, par exemple le palladium, le platine, l'oxyde de platine, le ruthénium, le rhodium, un halogénure de tris-
10 (triphenylphosphine)-rhodium-I, par exemple le chlorure, ou du nickel de Raney, ces catalyseurs étant le cas échéant appliqués sur une matière de support telle que du charbon actif, un carbonate ou un sulfate de métal alcalin ou un gel de silice. Le catalyseur utilisé de
15 préférence est le palladium.

Variante e) :

- Pour former le cycle pyrrole en partant du composé de formule IV, on opère de manière connue en soi. Ainsi par exemple, on peut faire réagir le composé
20 de formule IV avec un 2,5-di-(alcoxy inférieur)-tétrahydrofuranne, par exemple le 2,5-diméthoxy-tétrahydrofuranne, avantageusement en présence d'un acide tel que l'acide acétique, et à chaud, par exemple à la température de reflux du milieu de réaction.

- 25 Les sels du composé selon l'invention peuvent être préparés de manière connue en soi. Ainsi par exemple, on obtient les sels correspondants formés par addition avec des acides en traitant par un acide ou un réactif échangeur d'ions approprié. Les sels peuvent
30 être convertis de la manière habituelle en les composés libres, par exemple par traitement à l'aide d'un réactif basique approprié dans le cas des sels formés par addition avec des acides.

- Selon le mode opératoire et les conditions
35 de réaction, les dérivés selon l'invention capables de

former des sels, en particulier ceux qui ont des propriétés basiques, peuvent être obtenus à l'état libre ou, de préférence à l'état de sels.

Certains des produits de départ mentionnés dans les variantes opératoires sont connus ou peuvent être préparés de manière connue en soi.

La préparation du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique est décrite par exemple dans la demande de brevet de la RFA
10 DOS 2 409 313.

Le composé de formule I dans laquelle X_1 et X_2 représentent ensemble -O- peut être préparé par exemple en partant du p-toluène-sulfonate du (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthanol et en faisant réagir
15 avec un sel de métal alcalin du 2-(pyrrole-1-yl)-phénol, ce qui donne le (S)-2,2-diméthyl-4-{[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-méthyl}-1,3-dioxolanne.

Après hydrolyse acide, formation du toluène-sulfonate et traitement subséquent par l'une des bases
20 mentionnées ci-dessus, par exemple l'éthylate de sodium, on obtient le (R)-1,2-époxy-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-propane de formule I. Le diol obtenu par hydrolyse acide du (S)-2,2-diméthyl-4-{[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-méthyl}-1,3-dioxolanne, c'est-à-dire un composé de formule I dans laquelle X_1 et X_2 représentent des groupes
25 hydroxy, peut également être converti avantageusement par réaction avec un orthoester, par exemple l'ortho-acétate de triméthyle, en la forme orthoester cyclique correspondante dans laquelle l'ouverture du cycle, par
30 exemple à l'aide du triméthylchlorosilane, et la cyclisation subséquente de la chlorhydrine obtenue à l'aide d'une base telle que la lessive de soude, conduisent au composé correspondant de formule I dans laquelle X_1 et X_2 représentent ensemble -O-.

35 On peut préparer par exemple le composé de

formule II en faisant réagir la (R)-3-isopropylamino-4-(p-toluène-sulfonyloxyméthyl)-oxazolidine-2-one avec le o-(pyrrole-1-yl)-phénol en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium et d'un solvant tel que le

5 diméthylformamide.

Pour préparer un composé de formule III, on peut partir par exemple du (R)-1,2-époxy-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-propane et faire réagir celui-ci avec l'isopropylamine protégée correspondante, par exemple

10 la N-benzyl-isopropylamine.

Pour préparer le composé de formule IV, on peut partir par exemple du 2-nitrophénol qu'on condense d'abord avec le (S)-glycidol, après quoi on traite par l'isopropylamine. Dans le stade de réaction suivant, on

15 peut réduire le groupe nitro en groupe amino, par exemple par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney.

A la préparation de chacun des composés de départ, en raison d'un changement de substituants accompagné d'un changement de priorité, la désignation de la configuration peut changer même s'il n'y a pas de modification stéréochimique directement sur le centre de chiralité. Toutefois, la synthèse énantiosélective est

20 conduite dans chaque cas de manière à préparer les produits de départ énantiomères qui conduisent directement à l'énantiomère selon l'invention. En outre, un produit de départ racémique peut être séparé et donner la forme voulue par des techniques usuelles de résolution de ra-

25 cémates.

On a en outre trouvé avec surprise que le racémate du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol et les sels correspondants non toxiques, acceptables pour l'usage pharmaceutique avaient, en

35 plus des activités en relation avec le β -blocage, des

composantes d'activités supplémentaires consistant en activités anxiolytiques marquées. Ces propriétés anxiolytiques se manifestent déjà à des doses auxquelles il n'y a pas encore d'effets d'inhibition des β -récepteurs.

5 Le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol a donc une propriété supplémentaire : il normalise l'hyperactivité induite par l'angoisse ou transforme le comportement inhibé apparaissant dans les états d'angoisse en une augmentation des stimulations,

10 et il possède donc également une "activité anti-angoisse".

Le profil anxiolytique caractéristique du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol apparaît par exemple dans l'inhibition de l'hyperactivité de rats maintenus en isolement, mesurée par leur comportement locomoteur et exploratoire; on parvient aux effets maximums à une dose de 0,01 à 0,1 mg/kg p.o. (mode opératoire analogue à celui de R. Weinstock et collaborateurs, *Psychopharmacologia* 30 page 241 et suivantes (1973)). Par contre, avec le Propranolol, il faut

15 une dose de 0,3 mg/kg p.o. pour parvenir à l'inhibition maximale de l'hyperactivité des rats maintenus en isolement.

De même, dans le test de Geller déjà décrit plus haut, le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol s'est révélé un anxiolytique puissant. Sur un groupe de 29 rats auxquels on a administré une dose de 20 mg/kg p.o. de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol, 50 % des animaux d'expérience

25 réagissent déjà avec une augmentation marquée de la fréquence des manoeuvres du levier durant la phase de choc, cette augmentation atteignant 300 % chez certains animaux. Dans cet essai avec chocs sur les pieds des animaux, une dose de 20 mg/kg de Propranolol p.o. administrée aux rats ne provoque pas de modification significative

35

du comportement.

On peut constater en particulier des effets anxiolytiques significants lorsqu'on administre la substance active dans des situations de conflits sociaux à des singes rhésus dans le test de conflits sociaux décrit ci-dessus selon Jaekel. Des administrations répétées de substance active à des doses de 0,1 à 0,3 mg/kg p.o. à des groupes de 7 singes ont conduit à une diminution significative du modèle de comportement anxieux des singes occupant les rangs les plus bas dans la hiérarchie, et à une augmentation des contacts sociaux. Les animaux ont également pris des contacts actifs et ont participé aux soins alors qu'ils ne l'avaient jamais fait auparavant. Ces effets ont été observés aussi bien dans des groupes à haut niveau de contacts sociaux que dans des groupes à faible participation aux soins. Dans le modèle de comportement des singes rhésus, l'administration de 0,3 à 3,0 mg/kg p.o. d'Oxprenolol n'a pas permis d'observer une augmentation des contacts sociaux des singes à bas rang hiérarchique. A une dose de 0,5 à 10,0 mg/kg p.o. de Propranolol, les contacts sociaux des singes rhésus à bas rang hiérarchique ont été relativement moins influencés. Comme on pouvait s'y attendre, ce profil anxiolytique marqué n'apparaît pas dans le cas de l'Oxprenolol, bloquant classique des β -récepteurs, et n'apparaît que dans une mesure beaucoup plus faible, et seulement aux dosages conduisant au blocage des β -récepteurs, dans le cas du Propranolol. Par contre, le racémate présente cette activité à des doses qui ne provoquent pas le β -blocage.

La substance active à utiliser conformément à l'invention est en outre un antagoniste sélectif puissant du récepteur présynaptique de la sérotonine- $1B$ ($5-HT_{1B}$) alors que le Propranolol et l'Oxprenolol agissent moins sélectivement car ils réagissent également

avec le récepteur postsynaptique 5-HT_{1A}.

Les études pharmacologiques décrites ci-dessus montrent donc que le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol a une activité anxiolytique 5
signifiante, qui se manifeste même à de faibles doses et permet donc une nette différenciation entre l'activité anxiolytique et l'activité d'inhibition sur les β -récepteurs.

Un autre point surprenant réside en ce que ce 10
profil anxiolytique de la substance active, même à des doses qui ne provoquent pas le blocage des β -récepteurs, est très marqué aussi bien dans le modèle des animaux d'expérience que chez l'homme. Ceci a été confirmé par des études sur des patients stationnaires.

15 Sur la base d'une étude avec double essai à blanc effectuée dans trois centres sur plus de 100 patients stationnaires, on peut considérer comme surprenant qu'à l'administration d'une posologie quotidienne de 2 mg p.o., on parvienne à des effets anxiolytiques 20
signifiants, au moins aussi puissants qu'à l'administration d'une dose quotidienne de 4 mg p.o. de la substance active à utiliser conformément à l'invention.

On a en outre constaté qu'aux faibles doses quotidiennes par exemple, entre autres à 2 mg et 4 mg 25
p.o., il n'apparaissait pas d'effets cardiovasculaires, c'est-à-dire qu'on ne constate pas de β -blocage. On peut s'attendre aux mêmes résultats à l'utilisation de l'énantiomère (+).

Le traitement des états d'angoisse chez 30
l'homme sera donc effectué de préférence à des doses qui ne provoquent pas le blocage des β -récepteurs. Dans un tel cas, il y a d'une part une meilleure sélectivité de la thérapie et d'autre part une diminution considérable des effets secondaires qui peuvent être provoqués 35
par les fortes doses de substance active.

On peut donc utiliser le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel non toxique acceptable pour l'usage pharmaceutique de ce composé pour le traitement des états d'angoisse, en particulier des états d'angoisse généralisés (chroniques), des désordres paniques, du comportement de contrainte obsessionnelle et des phobies, telles que les phobies sociales, la néophobie (angoisse du nouveau), et l'agoraphobie (angoisse des grands espaces vides).

10 Dans les modes opératoires d'essais décrits ci-dessus de H.F. Harlow et collaborateurs et J.B. Watson, aux doses utilisées, on n'a pas pu tirer de conclusions concernant des propriétés nootropes et antidépressives du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique.

15 L'invention a donc encore pour objet l'utilisation du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou d'un sel non toxique acceptable pour l'usage pharmaceutique de ce composé pour le traitement des états d'angoisse et pour la préparation de compositions pharmaceutiques prévues pour le traitement des états d'angoisse.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant en tant que substance active le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol, à l'état pur ou essentiellement pur, ou un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé, ainsi que des compositions pharmaceutiques conçues pour le traitement des états d'angoisse et qui contiennent le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique ou un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé, ainsi que des procédés de préparation de ces compositions pharmaceutiques.

35 Les compositions pharmaceutiques selon l'in-

vention qui contiennent le composé proposé à l'utilisation selon l'invention ou un sel de ce composé acceptable pour l'usage pharmaceutique, sont conçues pour l'administration entérale, par exemple orale, ou rectale et parentérale à des individus à sang chaud, et contiennent la substance active pharmacologique seule ou avec un véhicule acceptable pour l'usage pharmaceutique.

Les nouvelles compositions pharmaceutiques contiennent par exemple une quantité thérapeutique, par exemple une quantité provoquant des effets anxiolytiques ou nootropes et antidépressifs, par exemple une quantité d'environ 0,5 % ou plus, de préférence de 1,0 % ou plus, de la substance active. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour l'administration entérale ou parentérale sont par exemple sous la forme d'unités de dosage telles que des dragées, des comprimés, des capsules, des suppositoires ou encore des ampoules. Les formes d'administration sont préparées de manière connue en soi, par exemple par des techniques classiques de mélange, de mise en granulés, de dragéification, de solubilisation ou de lyophilisation. Ainsi, on peut obtenir des compositions pharmaceutiques pour l'administration orale en combinant la substance active avec des véhicules solides, en mettant éventuellement le mélange à l'état de granulés et en formant à la presse, à partir du mélange ou des granulés, après addition de produits auxiliaires appropriés lorsqu'on le désire ou lorsque c'est nécessaire, des comprimés ou des noyaux de dragées.

Les véhicules qui conviennent sont en particulier des matières de charge telles que des sucres, par exemple le lactose, le saccharose, le mannitol ou le sorbitol, des dérivés cellulosiques et/ou des phosphates de calcium, par exemple le phosphate tricalcique ou le

phosphate acide de calcium, des liants tels que l'empois d'amidon préparé à partir d'amidon de maïs, de blé, de riz ou de fécule de pommes de terre, la gélatine, la gomme adragante, la méthylcellulose et/ou la polyvinylpyrrolidone, et si on le désire des agents désagrégeants tels que les amidons mentionnés ci-dessus, ou encore du carboxyméthylamidon, de la polyvinylpyrrolidone réticulée, de la gélose, de l'acide alginique ou un sel de cet acide tel que l'alginate de sodium. Les produits auxiliaires sont en premier lieu les agents régulateurs de l'écoulement et lubrifiants, par exemple de la silice, du talc, de l'acide stéarique ou ses sels tels que le stéarate de magnésium ou de calcium et/ou un polyéthylèneglycol. Sur les noyaux de dragées, on applique des revêtements appropriés, résistant éventuellement au suc gastrique, et on peut utiliser à cet effet entre autres des sirops de sucre concentrés contenant éventuellement de la gomme arabique, du talc, de la polyvinylpyrrolidone, du polyéthylène-glycol et/ou du bioxyde de titane, des solutions de vernis dans des solvants ou mélanges solvants organiques appropriés ou bien, pour l'application de revêtements résistants au suc gastrique, des solutions de dérivés cellulosiques appropriés tels que le phtalate d'acétylcellulose ou le phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose. Avec les comprimés ou les revêtements de dragées, on peut mélanger des colorants ou pigments, servant par exemple à identifier ou caractériser des doses différentes de substance active.

Parmi les autres compositions pharmaceutiques pour l'administration orale, on citera les gélules de gélatine ainsi que les capsules fermées molles consistant en gélatine et un plastifiant tel que le glycérol ou le sorbitol. Les gélules peuvent contenir la substance active à l'état de granulés, par exemple en mé-

lange avec des matières de charge telles que le lactose, des liants tels que les amidons et/ou des lubrifiants tels que le talc ou le stéarate de magnésium, et le cas échéant des stabilisants. Dans les capsules molles, la substance active est de préférence en solution ou suspension dans des liquides appropriés tels que des huiles grasses, l'huile de paraffine ou des polyéthylène-glycols liquides et on peut également ajouter des stabilisants.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale, on citera par exemple des suppositoires qui consistent en une combinaison de la substance active avec une masse de base pour suppositoires. Les constituants qui conviennent pour les masses de base pour suppositoires sont par exemple des triglycérides naturels ou synthétiques, des hydrocarbures paraffiniques, des polyéthylène-glycols ou des alcanols supérieurs. On peut en outre utiliser des capsules rectales de gélatine contenant une combinaison de la substance active avec une masse de base. Les composants de la masse de base sont par exemple des triglycérides, des polyéthylèneglycols et des hydrocarbures paraffiniques liquides.

25 Pour l'administration parentérale, on utilise en premier lieu des solutions aqueuses d'une substance active à l'état soluble dans l'eau, par exemple à l'état de sel soluble dans l'eau, ou des suspensions de la substance active, par exemple des suspensions huileuses pour injections, pour la préparation desquelles on utilise des solvants ou véhicules lipophiles appropriés tels que des huiles grasses comme l'huile de sésame, des esters d'acides gras synthétiques, par exemple de l'oléate d'éthyle, ou des triglycérides, ou des suspensions aqueuses pour injections contenant des substances qui accroissent la viscosité, par exemple de la carboxy-

méthylcellulose sodique, du sorbitol et/ou du dextranne et le cas échéant également des stabilisants.

L'invention a en outre pour objet un procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant par exemple pour le traitement des états d'angoisse, ce procédé se caractérisant en ce que l'on met le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou le racémate correspondant ou un sel non toxique et acceptable pour l'usage pharmaceutique de ce composé sous la forme d'une composition pharmaceutique, éventuellement avec adjonction de produits auxiliaires et véhicules usuels.

Le dosage de la substance active particulière dépend de l'espèce de l'individu à sang chaud, de son âge et de son état individuel ainsi que du mode d'administration. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont de préférence administrées une fois par jour.

Ainsi, pour les humains, on peut respecter par exemple des posologies quotidiennes inférieures à 40 mg p.o. On administre en particulier des doses quotidiennes d'environ 10 à 0,5 mg, par exemple d'environ 10 à 4 mg, surtout de 3,5 à 0,5 mg et dans les meilleures conditions des doses quotidiennes de 2 mg p.o. Pour éviter les phénomènes cardiovasculaires à attribuer à des effets de blocage des β -récepteurs, il est recommandé de respecter des doses quotidiennes de 4 ou 3,5 à 0,5 mg, et tout spécialement de 2 mg p.o.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention, en particulier la préparation d'une forme d'administration typique, mais ne représentent nullement les divers modes de réalisation et formes d'administration possibles. En outre, le cadre de l'invention n'est nullement limité par les exemples.

Les températures sont indiquées en degrés

Celsius.

Exemple de préparation 1

On dissout 27,4 g (100 millimoles) de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol
5 racémique et 16,7 g (110 millimoles) d'acide L-(+)-mandélique dans 143 ml d'eau et on laisse cristalliser pendant la nuit. On essore les cristaux et on recristallise à plusieurs reprises dans la quantité d'eau la plus faible possible jusqu'à ce que le point de
10 fusion soit de 122-123° et qu'un échantillon de la base libérée présente une rotation optique de $[\alpha]_D^{20} = +12 \pm 1^\circ$ (c = 5 % dans le méthanol).

On obtient ainsi le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol à l'état de sel
15 de l'acide (+)-mandélique; la pureté optique de cet énantiomère, déterminée par le spectre de RMN- ^{13}C est supérieure ou égale à 99 % (90 MHz, CDCl_3).

On libère la base par la lessive de soude et on extrait par l'acétate d'éthyle.

20 Exemple de préparation 2 : préparation du fumarate neutre

On dissout 6,4 g (23 millimoles) de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol
brut et 1,45 g (12,5 millimoles) d'acide fumarique dans
25 45 ml d'isopropanol en chauffant. Après refroidissement, le fumarate neutre de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol cristallise; il fond à 165-166°, $[\alpha]_D^{20} = +19,4 \pm 0,2^\circ$ (c = 5,4 % dans l'eau).

Exemple de préparation 3

30 Pour séparer l'énantiomère voulu, on peut aussi partir avec avantage d'un produit dans lequel l'un des énantiomères, par exemple l'énantiomère (+) a déjà été enrichi.

Ainsi par exemple, à partir du 1-isopropyl-
35 amino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique

et de l'acide (-)-mandélique, l'énantiomère (-) cristallise préférentiellement. A partir des liqueurs-mères, par alcalinisation à l'aide de la lessive de soude, on peut isoler la base enrichie en l'énantiomère (+) et
 5 convertir à l'aide de l'acide (+)-mandélique en l'énantiomère (+) pur (par un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 1).

Exemple de préparation 4

On abandonne au repos à température ambiante
 10 pendant 15 heures une solution de 9,8 g (0,045 mole) de (R)-1,2-époxy-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-propane et 26,9 g (0,455 mole) d'isopropylamine dans 100 ml d'isopropanol. Après évaporation des constituants volatils, on obtient le (R)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-
 15 1-yl)-phénoxy]-2-propanol brut à l'état d'huile jaunâtre présentant une rotation de $[\alpha]_D^{20} = +11,8^\circ \pm 0,2^\circ$ (c = 5 % dans le méthanol);

Ce produit donne un fumarate neutre fondant à 165° (après recristallisation dans l'isopropanol)
 20 $[\alpha]_D^{20} = +19,0^\circ \pm 0,2^\circ$ (c = 5 % dans l'eau).

L'époxyde utilisé comme produit de départ peut être préparé par des procédés décrits dans la littérature scientifique :

a) A partir du o-(pyrrole-1-yl)-phénol et
 25 du p-toluène-sulfonate du (R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolanne-4-méthanol, on obtient à l'aide de l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide le (S)-2,2-diméthyl-4-{[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-méthyl}-1,3-dioxolanne fondant à 57-58° (après recristallisation dans l'éther
 30 de pétrole), $[\alpha]_D^{20} = +24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ (c = 5 % dans le méthanol).

b) L'hydrolyse du composé obtenu en a) ci-dessus dans l'acide acétique à 80 % pendant 30 minutes à 80° donne le (R)-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-propane-
 35 1,2-diol fondant à 95-96° (après recristallisation dans

l'éther), $[\alpha]_D^{20} = + 1,6^\circ$ (c = 5,5 % dans le méthanol).

c) On convertit le diol obtenu en b) ci-dessus par l'orthoacétate de triméthyle avec catalyse par l'acide trifluoracétique en le (2R/S,4S)-2-méthoxy-
 5 2-méthyl-4-{[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-méthyl}-1,3-dioxolanne qu'on utilise à l'état brut dans les opérations suivantes.:

d) On convertit l'orthoester cyclique brut obtenu en c) ci-dessus comme décrit par M.S. Newman
 10 et collaborateurs, J. Org. Chem. 1978, 38, 4203, à l'aide du triméthylchlorosilane en le dérivé de chlorhydrine qui donne lui-même par réaction avec la lessive de soude 2N le (R)-1,2-époxy-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-propane.

15 Le produit brut est purifié par chromatographie rapide sur gel de silice (élution par le toluène). On obtient une huile incolore dont la rotation optique est $[\alpha]_D^{20} = -25,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $[\alpha]_{365}^{20} = -81,6^\circ$ (c = 5,3 % dans le méthanol).

20 Exemple de formulation 1

Dragées revêtues contenant en tant que substance active du fumarate neutre de (+)-1-isopropyl-amino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou du chlorhydrate de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-
 25 phénoxy]-2-propanol racémique.

Composition :

noyau :

	substance active	0,5 mg
	aérogel de silice (Aerosil 200)	2,5 mg
30	cellulose (Avicel PH 102)	36,0 mg
	lactose cristallisé	180,0 mg
	stéarate de magnésium	1,5 mg
	carboxyméthylamidon sodique	19,5 mg
		240,0 mg

Revêtement :

	hydroxypropylméthylcellulose (Cellulose HP-M-603)	3,30 mg
	hydroxystéarate de glycéryle et de	
5	polyéthylène-glycol (Cremophor RH 40)	0,15 mg
	oxyde de fer rouge	0,19 mg
	talc (PH)	2,93 mg
	bioxyde de titane (PH)	0,43 mg
		7 mg
10		
	Poids total	247 mg

Exemple de formulation 2

- Dragées revêtues contenant en tant que substance active du fumarate neutre de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou du chlorhydrate de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique.

CompositionNoyau :

20	substance active	2,0 mg
	aérogel de silice (Aerosil 200)	2,5 mg
	cellulose (Avicel PH 102)	36,0 mg
	lactose cristallisé	180,0 mg
	stéarate de magnésium	1,5 mg
25	carboxyméthylamidon sodique	18,0 mg
		240,0 mg

Revêtement :

	hydroxypropylméthylcellulose (Cellulose HP-M-603)	3,3 mg
30	hydroxystéarate de glycéryle et de	
	polyéthylène-glycol (Cremophor RH 40)	0,2 mg
	oxyde de fer rouge	0,2 mg
	talc (PH)	2,9 mg
	bioxyde de titane (PH)	0,4 mg
35		7 mg

08701205

-27-

Poids total 247 mg

Exemple de formulation 3

- Dragées revêtues contenant en tant que substance active du fumarate neutre de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou du chlorhydrate de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique.

CompositionNoyau

10	substance active	4,0 mg
	aérogel de silice (Aerosil 200)	2,5 mg
	cellulose (Avicel PH 102)	36,0 mg
	lactose cristallisé	180,0 mg
	stéarate de magnésium	1,5 mg
15	carboxyméthylamidon sodique	16,0 mg
		240,0 mg

Revêtement

	hydroxypropylméthylcellulose (Cellulose HP-M-603)	3,3 mg
20	hydroxystéarate de glycéryle et de polyéthylène-glycol (Cremophor RH 40)	0,2 mg
	oxyde de fer rouge	0,2 mg
	talc (PH)	2,9 mg
	bioxyde de titane (PH)	0,4 mg
25		7 mg

Poids total 247,0 mg

Exemple de formulation 4

- Dragées revêtues contenant en tant que substance active du fumarate neutre de (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou du chlorhydrate de 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique.

CompositionNoyau

	substance active	10,0 mg
	aérogel de silice (Aerosil 200)	2,5 mg
5	cellulose (Avicel PH 102)	34,0 mg
	lactose cristallisé	174,0 mg
	stéarate de magnésium	1,5 mg
	carboxyméthylamidon sodique	18,0 mg
		240,0 mg

10 Revêtement

	hydroxypropylméthylcellulose (Cellulose HP-M-603)	3,3 mg
	hydroxystéarate de glycéryle et de polyéthylène-glycol (Cremophor RH 40)	0,2 mg
15	oxyde de fer rouge	0,2 mg
	talc (PH)	2,9 mg
	bioxyde de titane (PH)	0,4 mg
		7,0 mg
20	Poids total	247,0 mg

Mode de préparation :

On mélange les constituants du noyau et on met le mélange homogène à l'état de comprimés à la presse.

- 25 On applique sur les comprimés le vernis consistant en les composants décrits qui sont eux-mêmes dissous ou en suspension dans l'eau par exemple.

- Par des formulations analogues à celles des exemples de formulations 1 à 4, on peut préparer des
- 30 compositions à des teneurs variées en substance active, dans lesquelles on peut incorporer l'énantiomère (+) ou le racémate à l'état libre ou à l'état d'un autre sel non toxique acceptable pour l'usage pharmaceutique.

- REVENDICATIONS -

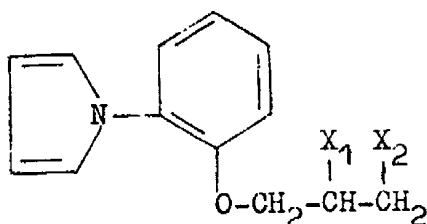
1 - Le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel, en particulier un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé.

2 - Le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel, en particulier un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé, pour l'utilisation dans un procédé pour le traitement thérapeutique de l'organisme humain ou animal.

3 - Procédé de préparation du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol et de ses sels, caractérisé en ce que :

a) on résout le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol racémique ou un sel de ce composé en isolant l'énantiomère (+), ou bien

b) on fait réagir avec l'isopropylamine un énantiomère de formule

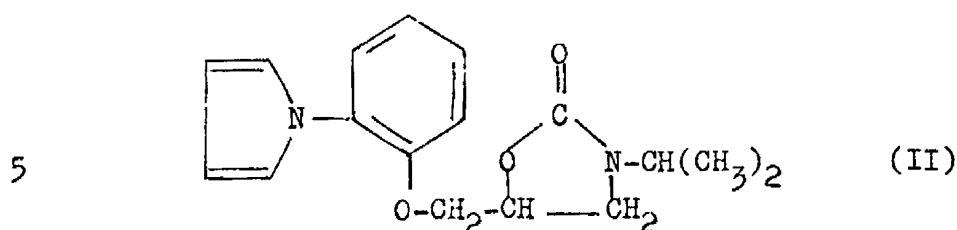


(I)

25

dans laquelle X_1 et X_2 représentent ensemble -O- ou bien X_1 représente un groupe hydroxy et X_2 un groupe hydroxy estérifié réactif, de préférence un halogène ou un groupe sulfonyloxy, ou bien

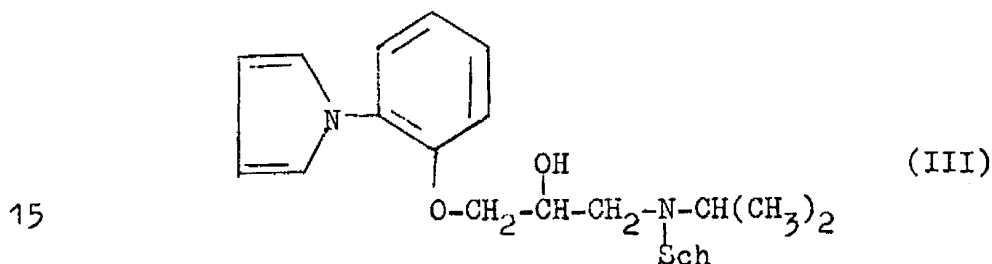
c) on hydrolyse l'énantiomère (R) de formule



ou bien

d) dans le composé énantiomère (R) de formule

10



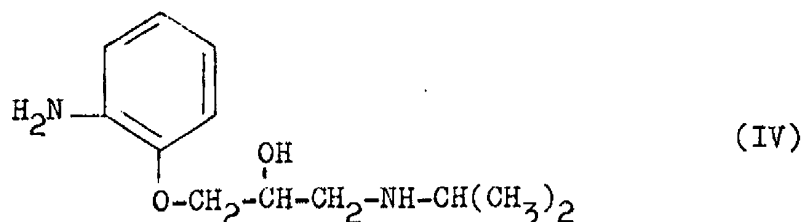
15

dans laquelle Sch représente un groupe couramment utilisé pour la protection des groupes amino, on élimine ce groupe protecteur, ou bien

20

e) partant de l'énantiomère (R) de formule

25



on forme le cycle pyrrole-1-yle et/ou on convertit le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol obtenu à l'état libre en un sel ou un sel du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ainsi obtenu en l'énantiomère libre.

4 - Compositions pharmaceutiques contenant en tant que substance active le (+)-1-isopropylamino-3-

35

[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé.

5 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4, pour le traitement des états d'angoisse, contenant en tant que substance active le (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique de ce composé.

10 6 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 ou 5, caractérisées en ce qu'on utilise en tant que substance active le fumarate du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol.

15 7 - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que la substance active est administrée à des doses quotidiennes inférieures à 40 mg p.o., plus spécialement à des doses d'environ 10 à 0,5 mg p.o. et surtout à des doses quotidiennes de 3,5 à 0,5 mg p.o.

20 8 - Utilisation du (+)-1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou d'un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé, pour la préparation de compositions pharmaceutiques pour le traitement des états d'angoisse.

25 9 - Compositions pharmaceutiques pour le traitement des états d'angoisse, caractérisées en ce qu'elles contiennent en tant que substance active le 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé.

30 10 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9, caractérisées en ce que l'on utilise en tant que substance active le chlorhydrate du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol.

08701205

-32-

11 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 ou 10, caractérisées en ce que la substance active est administrée à des doses quotidiennes inférieures à 40mg p.o. et de préférence à des doses
5 quotidiennes de 3,5 à 0,5 mg p.o.

12 - Utilisation du 1-isopropylamino-3-[o-(pyrrole-1-yl)-phénoxy]-2-propanol ou d'un sel non toxique, acceptable pour l'usage pharmaceutique, de ce composé, pour la préparation des compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 9
10 à 11.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8701205
BO 533

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
D,X	DE-A-2 409 313 (CIBA-GEIGY) * Revendication 37; exemple 3; page 6 *	1,8	C 07 D 207/325 A 61 K 31/40
E	EP-A-0 265 388 (CIBA-GEIGY) * Revendications 1,8 *	1,8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 207/00 A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25-09-1989		CASADO Y MARTIN DE MERCA	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

**BE 8701205
B0 533**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/10/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A- 2409313	12-09-74	CH-A- 575921	31-05-76
		AU-A- 6638174	11-09-75
		CA-A- 1029732	18-04-78
		FR-A, B 2220266	04-10-74
		GB-A- 1465783	02-03-77
		JP-A- 49125356	30-11-74
		LU-A- 69589	04-02-76
		NL-A- 7402754	11-09-74
		SE-B- 398230	12-12-77
		US-A- 3984436	05-10-76
		AT-B- 329050	26-04-76
		AT-A, B 332388	27-09-76
		AT-B- 341513	10-02-78
		AT-B- 340405	12-12-77
		AT-B- 341514	10-02-78
		BE-A- 812051	09-09-74
		US-A- 4016283	05-04-77
EP-A- 0265388	27-04-88	CH-B- 668185	15-12-88
		AU-A- 8007787	28-04-88
		DE-A- 3735641	28-04-88
		FR-A- 2605629	29-04-88
		GB-A- 2197315	18-05-88
		NL-A- 8702533	16-05-88
		SE-A- 8704093	25-04-88
		JP-A- 63115858	20-05-88
		ZA-A- 8707973	25-04-88