



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 883.478

Classif. Internat. : A61K/C07D

Mis en lecture le :

24-11-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 27 mai 1980 à 15 h. 00*

au Service de la Propriété industrielle ;

**ARRÊTE :**

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.,  
Lichtstrasse, 35, CH-4002 Bâle (Suisse),

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht 226,  
1030 Bruxelles,

*un brevet d'invention pour :* Nouvelle application en thérapeutique de  
composés hétérocycliques bicycliques condensés

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Grande-Bretagne le 1 juin 1979, n°s  
7919264 et 7919265

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 27 novembre 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

50470

# MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande  
de

# BREVET D'INVENTION

formée par

**SANDOZ S.A.**

pour

**Nouvelle application en thérapeutique de  
composés hétérocycliques bicycliques condensés**

**Invention de: Erwin Ringwald**

**Revendication de la priorité des demandes de  
brevets déposées en GRANDE-BRETAGNE le 1 JUIN 1979  
sous les n° 7919264 et 7919265 au nom de SANDOZ S.A.**

Case: 500-5518

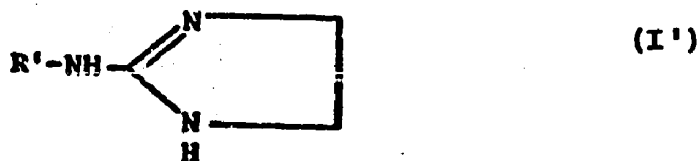


$R_3$  étant fixé sur un atome d'azote du cycle A et signifiant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

avec la condition que

- 5 lorsque le cycle A représente le [c]pyrrole, l'atome d'azote de ce pyrrole soit substitué par un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,  
 et des composés hétérocycliques bicycliques condensés répondant à la formule I'

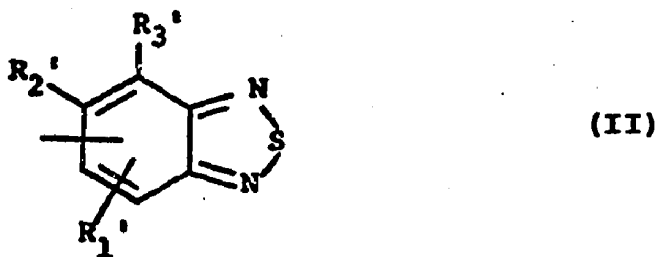
10



15 dans laquelle

- i)  $R'$  représente un reste de formule II

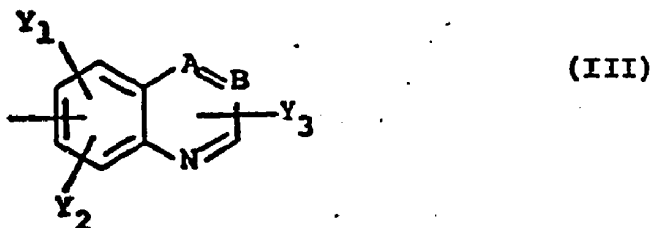
20



25 dans laquelle  $R_1'$ ,  $R_2'$  et  $R_3'$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe cyano, hydroxy ou nitro, ou

- ii)  $R'$  signifie un reste de formule III

30



35 dans laquelle

- soit chaque symbole A et B signifie un reste =CH-,  
 soit l'un des symboles A et B représente un reste

=CH- et l'autre signifie un reste =N-,

$Y_1$  et  $Y_2$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun

5 de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluorométhyle, cyano, nitro ou hydroxy, et

$Y_3$  signifie un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone,

10 à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

D'une manière générale, les composés de formule I sont connus et décrits par exemple dans la demande de brevet allemand 2 800 062, dans le brevet

15 britannique 1 466 924 et dans le brevet des Etats-Unis 4 086 353. Ces composés se signalent par différentes propriétés pharmacologiques, par exemple par un effet myotonolytique. Les composés de formule I' dans laquelle R' signifie un reste de formule II sont également connus;

20 ils sont décrits dans le brevet des Etats-Unis 3 843 668 et dans le brevet britannique 1 552 163. Ces composés exercent une action contre les tremblements et la rigidité. Les composés de formule I' dans laquelle R' signifie un reste de formule III sont connus et décrits par exemple

25 dans le brevet britannique 1 381 979; ces composés font preuve d'une action antihypertensive.

En poursuivant ses recherches, la Demanderesse a trouvé maintenant que les composés de formule I et de formule I' exercent une action anti-dépressive.

30 Dans les composés de formule I, le cycle A représente par exemple le [b] ou [c]pyrrole, le [d]imidazole, le [d]pyrazole, le [d]triazole, le [b] ou [c]furanne, le [c] ou [d]isoxazole, le [d]oxazole, le [c]furazanne, le [b] ou [c]thiophène, le [c] ou [d]

35 isothiazole, le [d]thiazole, le [d] 1,2,3-thiadiazole, la [b] ou [c]pyrrolone, le [b] ou [c]dihydrofuranne ou

le [b]dihydrothiophène. Le cycle A signifie de préférence le [b]furanne, le [b]thiophène, le [d]oxazole ou le [d]triazole, en particulier le [b]furanne. Les groupes alkyle, alcoxy ou alkylthio préférés sont

5 ceux contenant 1 ou 2 atomes de carbone, en particulier 1 atome de carbone. Par halogène on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le brome ou le chlore.

De préférence, le symbole  $R_1$  a une signifi-

10 cation autre que le groupe hydroxy ; il représente en particulier un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupe méthyle.  $R_1$  est situé de préférence en position ortho par rapport au reste hétérocyclique-amino.

$R_2$  représente de préférence un atome d'hydro-

15 gène ou d'halogène, en particulier un atome de chlore, ou un groupe alkyle; plus particulièrement,  $R_2$  représente un groupe alkyle.

Le reste hétérocyclique-amino est situé de préférence en position 4 ou 7 du système bicyclique

20 condensé. Lorsque ce reste hétérocyclique-amino est situé en position 4, le substituant  $R_2$  se trouve de préférence en position 3 du système bicyclique condensé. Dans ce cas,  $R_2$  représente de préférence un groupe alkyle.

n signifie de préférence 1.

25 Comme exemples de composés de formule I, on peut citer : le 4-méthyl- ou 4-chloro-5-(2-thiazoline-2-yl)-amino)-indazole, et le 6-méthyl- ou 6-chloro-5-(2-thiazoline-2-yl)-amino)-indazole.

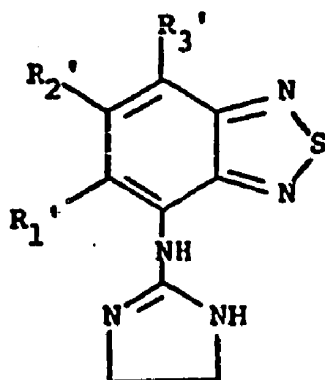
Dans les composés de formule I', les

30 substituants contenant du carbone contiennent de préférence 1 atome de carbone. Par halogène, on entend le fluor, le chlore ou le brome.

Les composés préférés de formule I' dans laquelle R' représente un reste de formule II, sont

35 les composés de formule I'a

SECRET



(I'a)

5

10

dans laquelle les symboles R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' et R<sub>3</sub>' représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, 15 ou un groupe cyano, hydroxy ou nitro, en particulier le 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole.

Comme composés préférés de formule I' où R' représente un reste de formule III, on peut citer 20 les composés où Y<sub>1</sub> signifie un atome d'halogène, en particulier le chlore ou le brome, et Y<sub>2</sub> et Y<sub>3</sub> représentent chacun l'hydrogène, par exemple la 5-bromo- ou 5-chloro-6-(2-imidazoline-2-yl-amino)-quinoléine et -quinoxaline ainsi que la 8-bromo-7-(2-imidazoline-2-yl-amino)-quina- 25 zoline et -quinoléine.

L'action anti-dépressive exercée par les composés de formules I et I' a été mise en évidence par des essais effectués sur des animaux et par des essais cliniques.

30 On a effectué des essais cliniques à double insu sur 38 patients souffrant de dépressions somatogéniques et de scléroses multiples. On administre à ces patients par voie orale une dose quotidienne de substance à essayer répartie en 2, 3 ou 4 doses 35 unitaires. On observe une rapide et nette amélioration



selon la méthode décrite par Stille dans *Arzneimittel-Forsch.* 14, 534 (1964). Administrée par voie intrapéritonéale à une dose de 10 mg/kg, la tétrabénazine provoque chez le rat une ptôse et une catalepsie.

5 L'intensité de ces deux symptômes est évaluée selon un système de notes. Lorsqu'une substance exerce une action inhibitrice sur le syndrome provoqué par la tétrabénazine, la valeur numérique attribuée aux deux notes diminue; par contre, lorsqu'elle renforce  
10 le syndrome, cette valeur augmente. Une substance exerce donc une action antidépressive lorsqu'elle abaisse de façon significative la note des symptômes. Le composé à essayer est administré par voie intrapéritonéale. D'une façon générale, les composés de  
15 formule I ou I' inhibent de façon significative la ptôse et la catalepsie provoquées par la tétrabénazine lorsqu'ils sont administrés à des doses comprises entre 5 et 20 mg/kg.

On a par ailleurs mis en évidence chez la  
20 souris l'action anti-dépressive exercée par les composés de formule I ou I' en procédant selon la méthode décrite par R.D. Porsolt et coll. dans *Arch. int. Pharmacodyn.* 229, 327-336 (1977). On induit un état dépressif chez la souris en la plaçant dans un cylindre  
25 étroit contenant 6 cm d'eau et d'où elle ne peut s'échapper. Cet état dépressif se traduit par l'immobilité de l'animal. La substance active est administrée par voie intrapéritonéale. Dans cet essai, les composés de formule I ou I' diminuent l'immobilité des souris dans l'eau  
30 lorsqu'ils sont administrés par voie intrapéritonéale à une dose comprise entre 1 et 30 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de formules I et I' peuvent être utilisés en thérapeutique  
35 comme antidépresseurs, par exemple pour le traitement des dépressions somatogéniques, endogéniques et psychogènes.

La dose quotidienne de composé de formule I ou I' à prescrire dépendra du composé, du mode d'administration et de l'effet thérapeutique désiré. D'une manière générale, ces composés seront prescrits à des doses quotidiennes comprises entre environ 3 et 50mg, par exemple entre 30 et 50 mg, de substance active qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant environ 1 à 25 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour. Dans le cas de traitement de dépressions somatogéniques, la dose quotidienne à prescrire est comprise entre 3 et 30 mg de substance active. Les composés de formules I et I' doivent être administrés pendant au moins 4 semaines avant qu'un effet anti-dépressif significatif soit observé.

Pour le 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole, par exemple, la dose quotidienne à administrer sera comprise entre 6 et 30 mg, avantageusement sous forme de doses unitaires contenant environ de 3 à 15 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de formules I et I', peuvent être administrés aussi bien à l'état de bases libres que sous formes de sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, par exemple sous forme de chlorhydrates; l'activité de ces sels est du même ordre que celle des bases libres correspondantes.

L'invention comprend également un médicament à action anti-dépressive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un composé de formule I ou de formule I', à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

Les composés de formules I et I' ainsi que leurs sels peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceu-

9

tiques appropriées, par exemple sous forme de comprimés, de poudres, de granulés, de capsules, de suspensions, de sirops ou d'élixirs pour l'administration par la voie orale, ou sous forme de solutions ou de suspensions

5 injectables pour l'administration par la voie parentérale. Outre le composé de formule I ou de formule I', ces compositions pharmaceutiques peuvent contenir des excipients minéraux ou organiques, inertes du point de vue pharmaceutique, ainsi qu'éventuellement des

10 agents de granulation, des liants, des lubrifiants, des agents de dispersion, des mouillants et des agents de conservation. Les compositions pharmaceutiques peuvent également contenir des colorants, des aromatisants, des édulcorants etc.. Comme excipients, on

15 pourra utiliser par exemple pour des comprimés : du carbonate de calcium, du lactose, de la cellulose microcristalline, du mannitol ou du talc, etc., des agents de granulation et de désintégration, tels que l'amidon, l'acide alginique, la cellulose microcrista-

20 line, etc..., des liants tels que l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, la gélatine; etc..., des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, la silice colloïdale et le talc. Les comprimés peuvent être revêtus ou non. Le revêtement a pour but, entre autres,

25 de retarder la décomposition et l'absorption du principe actif dans le tractus gastro-intestinal et de produire ainsi un effet retard. De même, les suspensions, les sirops et les élixirs peuvent contenir, outre le principe actif, des agents de suspension tels que la méthyl-cellu-

30 lose, la gomme adragante, l'alginate de sodium etc..., des mouillants tels que le stéarate de polyoxyéthylène et le mono-oléate de polyoxyéthylène-sorbitane, et des agents de conservation tels que le p-hydroxy-benzoate de méthyle, d'éthyle ou de propyle. Les capsules peuvent

35 contenir le composé de formule I ou I' seul ou en

mélange avec des excipients solides inertes comme par exemple le phosphate de calcium, l'amidon, le lactose, le mannitol, la silice colloïdale et la cellulose micro-cristalline.

5 Les formes médicamenteuses préférées sont les formes solides, en particulier les capsules et les comprimés.

L'invention comprend également un produit conditionné comprenant une composition pharmaceutique contenant un composé de formule I ou I' et les instructions nécessaires pour l'utilisation comme anti-dépresseurs. Ces compositions peuvent se présenter sous forme de doses unitaires, par exemple de plaquettes alvéolaires (feuilles métalliques ou plastiques).

15 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée.

Exemple 1

Comprimés pour l'administration par voie orale

On prépare selon les méthodes habituelles des comprimés ayant la composition suivante:

<u>Composition</u>	<u>Poids en mg</u>
Chlorhydrate de 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole	4,576 *
Lactose	110,0
25 Cellulose microcristalline	101,024
Silice colloïdale	0,4
Acide stéarique	4,0
	<hr/>
Pour un comprimé pesant	220,0

30 \* ce qui correspond à 4 mg de composé à l'état libre.

Ces composés peuvent être administrés à raison de 1 ou 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour. Les comprimés peuvent être munis d'une encoche de partage (comprimés sécables).

Exemple 2Capsules pour l'administration par voie orale

On prépare selon les méthodes habituelles des capsules ayant la composition suivante:

<u>5</u>	<u>Composition</u>	<u>Poids en mg</u>
	Chlorhydrate de 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole	1,144 *
	Lactose	174,356
	Amidon de maïs	120,0
<u>10</u>	Silice colloïdale	1,5
	Stéarate de magnésium	3,0
	Pour une capsule pesant	300,0

\* ce qui correspond à environ 1 mg de composé à l'état libre .

15 Ces capsules peuvent être administrées à raison d'une capsule 2 à 4 fois par jour.

Exemple 3Solution stérile injectable

20 On prépare, selon les méthodes habituelles, une solution stérile injectable tamponnée ayant la composition suivante. Cette solution est stérilisée selon les méthodes connues. Elle peut être mise sous ampoules scellées sous atmosphère de dioxyde de carbone.

<u>25</u>	<u>Composition</u>	<u>en mg/ml</u>
	Chlorhydrate de 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole	3,432 *
	Chlorure de sodium	7,000
	Acide acétique concentré	0,950
	Acétate de sodium trihydraté	2,380
<u>30</u>	Système tampon : quantité nécessaire pour ajuster le pH à 5 et obtenir une suspension stable	

Eau distillée : quantité suffisante pour compléter à 1 ml.

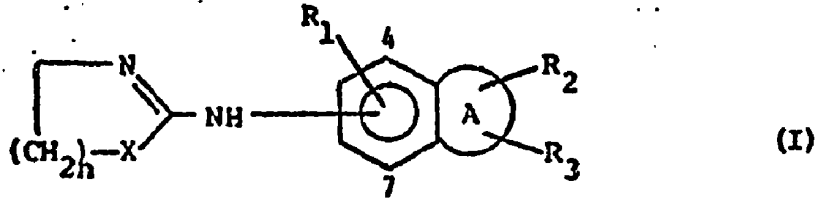
\*ce qui correspond à environ 3 mg de composé à l'état libre; peut être remplacé par 0,572 ou 6,864 mg de principe actif.

35 Cette solution peut être injectée 2 fois par jour.

REVENDICATIONS

1.- L'application en thérapeutique, comme anti-dépresseurs, des composés hétérocycliques bicycliques condensés répondant à la formule I

5



10

dans laquelle

- X représente un atome de soufre ou un groupe imino,
- 15 n signifie 1 ou 2,
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alkylthio ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle ou hydroxy,
- 20 A représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et possédant 2 atomes de carbone adjacents en commun avec le cycle benzénique, le cycle A ne pouvant toutefois pas représenter,
- 25 avec le cycle benzénique auquel il est condensé, le benzo-2,1,3-thiadiazole, et
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun un substituant situé sur le cycle A,
- R<sub>2</sub> étant lié à un atome de carbone du cycle A et
- 30 signifiant un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluorométhyle ou hydroxy, et
- R<sub>3</sub> étant fixé sur un atome d'azote du cycle A et signi-
- 35 fiant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle

contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

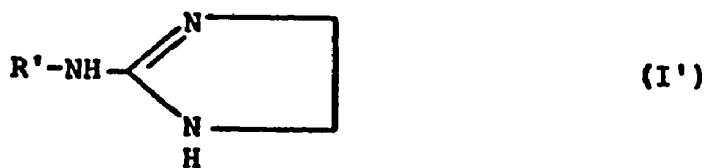
avec la condition que

lorsque le cycle A représente le [c]pyrrole, l'atome d'azote de ce pyrrole soit substitué par un groupe

5 alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

et des composés hétérocycliques bicycliques condensés répondant à la formule I'

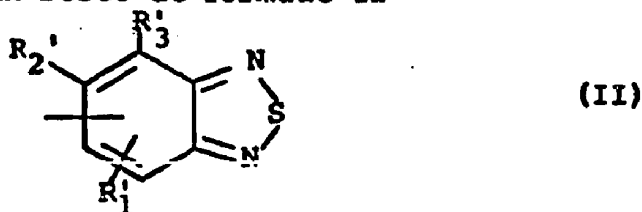
10



dans laquelle

i) R' représente un reste de formule II

15



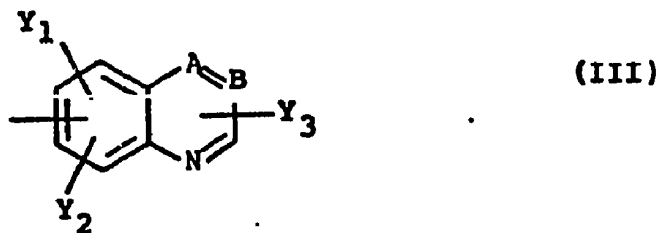
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome

20

d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe cyano, hydroxy ou nitro, ou

ii) R' signifie un reste de formule III

25



dans laquelle

30

soit chaque symbole A et B signifie un reste =CH-, soit l'un des symboles A et B représente un reste =CH- et l'autre signifie un reste =N-,

Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un

35

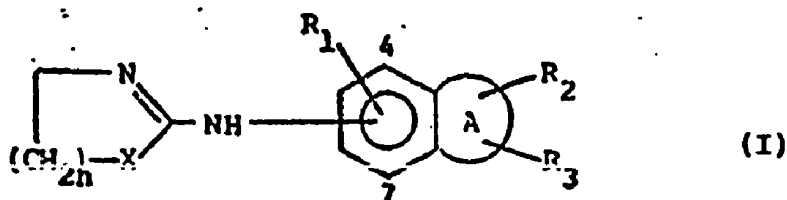
groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun

de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluoro-  
méthyle, cyano, nitro ou hydroxy, et

$Y_3$  signifie un atome d'hydrogène ou un groupe  
alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes  
de carbone,

à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du  
point de vue pharmaceutique.

2.- Un médicament exerçant une action  
anti-dépressive, caractérisé en ce qu'il  
contient, à titre de principe actif, un composé  
hétérocyclique bicyclique condensé répondant à la  
formule I



20 dans laquelle

X représente un atome de soufre ou un groupe imino,  
n signifie 1 ou 2,

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un  
groupe alkyle, alkylthio ou alcoxy contenant chacun  
de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluoro-  
méthyle ou hydroxy,

A représente un hétérocycle à 5 chaînons contenant  
au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxy-  
gène et le soufre et possédant 2 atomes de carbone  
adjacents en commun avec le cycle benzénique, le  
cycle A ne pouvant toutefois pas représenter,  
avec le cycle benzénique auquel il est condensé, le  
benzo-2,1,3-thiadiazole, et

$R_2$  et  $R_3$  représentent chacun un substituant situé  
sur le cycle A,

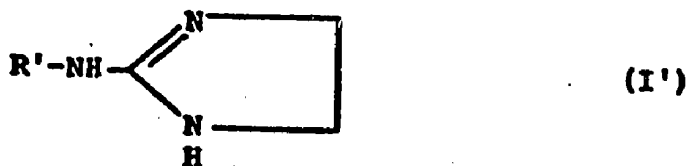
35

- $R_2$  étant lié à un atome de carbone du cycle A et signifiant un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluorométhyle ou hydroxy, et
- 5  $R_3$  étant fixé sur un atome d'azote du cycle A et signifiant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

avec la condition que

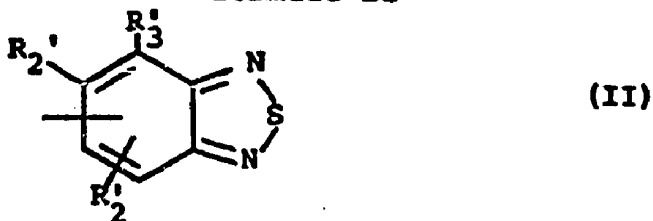
- 10 lorsque le cycle A représente le [c]pyrrole, l'atome d'azote de ce pyrrole soit substitué par un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un composé hétérocyclique bicyclique condensé répondant à la formule I'

15



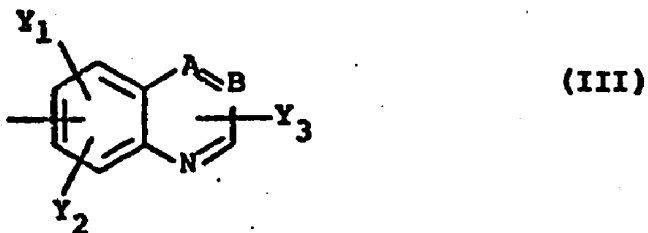
dans laquelle

- 20 i)  $R'$  représente un reste de formule II



- 25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe cyano, hydroxy ou nitro, ou

- 30 ii)  $R'$  signifie un reste de formule III



35

dans laquelle

soit chaque symbole A et B signifie un reste =CH-,  
soit l'un des symboles A et B représente un reste  
=CH- et l'autre signifie un reste =N-,

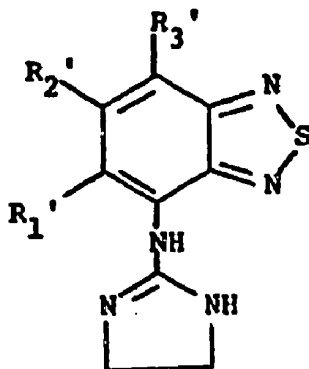
5 Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un  
de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un  
groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun  
de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluoro-  
méthyle, cyano, nitro ou hydroxy, et

10 Y<sub>3</sub> signifie un atome d'hydrogène ou un groupe  
alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes  
de carbone,

à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du  
point de vue pharmaceutique.

15 3.- Un médicament exerçant une action  
anti-dépressive, caractérisé en ce qu'il  
contient, à titre de principe actif, le 4-méthyl-  
5-(2-thiazoline-2-yl-amino)-indazole ou le 4-chloro-  
5-(2-thiazoline-2-yl-amino)-indazole, à l'état libre  
20 ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue  
pharmaceutique.

4.- Un médicament exerçant une action  
anti-dépressive, caractérisé en ce qu'il  
contient, à titre de principe actif, un composé répondant  
25 à la formule I'a



(I'a)

30

35

dans laquelle les symboles  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, 5 ou un groupe cyano, hydroxy ou nitro, à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

5.- Un médicament exerçant une action anti-dépressive, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, le 5-chloro-4-(2-imidazoline-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazole, à l'état libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

6.- Une composition pharmaceutique exerçant une action anti-dépressive, caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 2 à 5, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

7.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme destinée à l'administration par voie orale.

8.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de capsules ou de suspensions liquides.

9.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme destinée à l'administration par voie parentérale.

10.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de solutions stériles injectables.

11.- Une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 6 à 10, caractérisée

en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour l'administration quotidienne de 3 à 50 mg de principe actif.

5 12.- Une composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unitaire contenant de 1 à 25 mg de principe actif.

10 13.- Un produit conditionné, caractérisé en ce qu'il contient une composition pharmaceutique spécifiée à l'une quelconque des revendications 6 à 12, et les instructions nécessaires pour l'utilisation comme anti-dépresseur.

15 14.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

21 mai 1980

SANDOZ SA

*Fellini H. De 462*