

ROYAUME DE BELGIQUE

N° 593.977



Classification Internationale :

Brevet mis en lecture le :

10-2-1961

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET DE PERFECTIONNEMENT

Le Ministre des Affaires Economiques,

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 10 août 1960 à 15 h. 46
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;*

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite: SANDOZ S.A.,
à Bâle (Suisse),
repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T.Plucker à Bruxelles,*

*un brevet de perfectionnement pour : Nouveaux dérivés de la phénothiazine
et leur préparation,
brevetés en sa faveur le 6 mars 1958 sous le n°565.470;
perfectionnement qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une
demande de brevet déposée en Suisse le 12 août 1959.*

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 10 février 1961.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L'Inspecteur Général,

J. HAMELS.

593977

JL.

MÉMOIRE DESCRIPTIF

CAS 1210

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE
2e. BREVET DE PERFECTIONNEMENT
AU
BREVET D'INVENTION

N° 565.470 du 6 mars 1958

FORMÉE PAR

La Société dite : SANDOZ S.A.

p o u r

Nouveaux dérivés de la phénothiazine et leur préparation

Demande de brevet suisse du 12 août 1959 en sa faveur.

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés basiques de la phénothiazine qui portent comme substituant en position 3 une fonction sulfurée monovalente et qui répondent à la formule générale 1 annexée dans laquelle

R_1 représente un groupe alcoyle à au moins 2 atomes de carbone, un groupe aryle ou un groupe aralcoyle,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et

R_3 représente un groupe alcoyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe aryle ou aralcoyle.

Selon la présente invention on prépare ces composés en faisant réagir des dérivés de la phénothiazine répondant à la

formule générale 2 annexée dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées ci-dessus et Halogène désigne le chlore, le brome ou l'iode, soit avec des pipérazines monosubstituées répondant à la formule générale 3 annexée, dans laquelle R_3 a la signification précédemment donnée, soit avec la pipérazine elle-même et en alcoylant ou aralcoylant les dérivés obtenus dans ce dernier cas.

On réalise le présent procédé par exemple de la façon suivante : on fait réagir un dérivé de la phénothiazine de formule 2, qui porte une fonction sulfurée monovalente en position 3, en solution dans un solvant organique, comme par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, le n-butanol etc., ou le benzène, le toluène, le xylène, le dichlorobenzène, le nitrobenzène, etc., en présence d'un agent de condensation alcalin comme par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium, ou sans agent de condensation, avec un excès de la composante pipérazinique, avec la pipérazine elle-même ou avec un dérivé pipérazinique répondant à la formule 3, à la température ambiante ou à température élevée.

La réaction peut aussi être effectuée sans solvant, par fusion conjointe des partenaires réactionnels.

Lorsque la réaction est terminée, on élimine la matière minérale du mélange réactionnel par filtration ou par extraction à l'eau, et on évapore le solvant sous pression réduite; mais les nouvelles substances peuvent aussi être extraites du mélange réactionnel par des acides minéraux ou organiques dilués et être précipitées dans la phase aqueuse par addition de lessives caustiques ou d'ammoniaque. Les bases peuvent être séparées par filtration lorsqu'elles précipitent à l'état solide ou, lorsqu'elles précipitent à l'état huileux, elles peuvent être reprises dans du benzène ou dans un autre solvant non miscible à l'eau, puis débarrassées à nouveau du solvant par évaporation. Les bases peuvent être purifiées par distillation sous vide poussé et elles

7

peuvent être converties en un sel convenable avec des acides minéraux ou organiques et aussi par exemple avec la 8-chloro-théophylline.

L'alcoylation ou l'aralcoylation des pipérazines substituées d'un seul côté par un reste phénothiazinyl-propyle s'effectue, dans le cas d'un groupe méthylique, avec le formaldéhyde et l'acide formique, et, dans le cas d'homologues alcoyliques supérieurs ou de dérivés aralcoyliques, avec des halogénures d'alcoyles ou d'aralcoyles en présence d'un solvant, comme par exemple un alcool inférieur ou le benzène, le toluène, le xylène etc.; dans ce second type de réaction, on peut utiliser un agent de condensation alcalin, comme par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium. La suite du traitement s'effectue selon les méthodes usuelles indiquées ci-dessus.

Les nouveaux dérivés basiques de la phénothiazine préparés suivant le présent procédé sont, à la température ambiante, des produits huileux ou cristallisés, et ils forment des sels stables et cristallisés à la température ambiante avec des acides minéraux ou organiques, et également par exemple avec la 8-chlorothéophylline.

Les composés décrits dans les exemples suivants, préparés selon le présent procédé, possèdent d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques et ils doivent donc trouver des applications en thérapeutique pour le traitement des états d'excitation et de tension dans les maladies psychiques. On a constaté que les dérivés portant un groupe éthylthio en position 3 du noyau de la phénothiazine, avaient l'effet adrénolytique le plus prononcé. Les phénothiazines qui portent en position 10 un reste pipérazinyl-propyle ont, en plus de leur action sédative, une forte action antiémétique et elles peuvent donc être utilisées par exemple contre le mal de mer ou les vomissements de la grossesse. Les substances préparées selon le présent procédé peuvent être administrées soit par la bouche sous forme de dragées, soit par la

voie parentérale, par exemple par la voie sous-cutanée.

La présente invention assure la protection des nouveaux composés ainsi que des compositions pharmaceutiques qui les renferment au titre de substances actives.

Les exemples suivants illustrent la présente addition sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les points de fusion sont donnés non corrigés.

EXEMPLE 1 :

3-éthylthio-10- $\overline{3}$ '-(pipérazyl-1'')-propyl-1' $\overline{7}$ -phénothiazine.

On chauffe pendant 20 heures sous agitation, à une température du bain d'huile de 120°, un mélange de 90,0 g de 3-éthylthio-10-(3'-chloropropyl-1')-phénthiazine, 46,1 g de pipérazine anhydre et 100 cm³ de n-butanol. Après refroidissement, on dilue avec 300 cm³ de toluène et on extrait à trois reprises avec à chaque fois 100 cm³ d'eau. Après quoi, on extrait avec 720 cm³ d'une solution aqueuse à 15% d'acide tartrique. On lave bien l'extrait tartrique à deux reprises avec à chaque fois 50 cm³ de toluène, on le rend alcalin à la phénolphtaléine avec 180 cm³ d'une lessive de soude caustique concentrée et on reprend la base huileuse qui a précipité dans 500 cm³ au total de benzène. Après lavage de la couche benzénique à deux reprises avec à chaque fois 100 cm³ d'eau, on la sèche sur carbonate de potassium, on la filtre et on l'évapore sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est distillé sous vide poussé ; après séparation d'une tête passant jusqu'à 229° sous 0,02 mm de mercure on recueille la fraction principale qui distille à 229-233° sous la même pression. La base analytiquement pure, c'est-à-dire la 3-éthylthio-10- $\overline{3}$ '-(pipérazyl-1'')-propyl-1' $\overline{7}$ -phénothiazine bout à 231° sous 0,02 mm de mercure.

Pour préparer le dimaléate on ajoute une solution de 13,2 g de la base libre dans 100 cm³ d'éthanol à une solution chaude de 8,3 g d'acide maléique dans 75 cm³ d'éthanol absolu. Après recristallisation dans l'éthanol absolu du sel qui a précipité, on obtient le dimaléate analytiquement pur de la 3-éthylthio-10-

$\sqrt{3}$ '-(pipérazyl-1'')-propyl-1'7-phénothiazine dont le point de décomposition est de 154-156° après frittage à partir de 143°.

EXEMPLE 2 :

3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1''-méthyl-pipérazyl-4'')-propyl-1'7-phénothiazine.

On fait bouillir à reflux pendant 15 heures sous agitation à une température du bain d'huile de 180°, un mélange de 100 g de 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-chloropropyl-1')-phénothiazine, 35,2 g de mono-N-méthyl-pipérazine [R. Baltzly, J.S. Buck, E. Lorz et W. Schön, J. Am. Chem. Soc. 66, 263 (1944), voir également brevet anglais n° 677.699], 73,0 g de carbonate de potassium finement pulvérisé et 700 cm³ de xylène absolu. On essore après refroidissement et on lave le solide sur le filtre avec 100 cm³ de xylène. On extrait la solution xylénique avec 910 cm³ d'une solution aqueuse à 15% d'acide tartrique. Après lavage de l'extrait tartrique avec 300 cm³ de benzène, on ajoute à cet extrait 250 cm³ d'une solution concentrée de potasse caustique jusqu'à ce qu'il soit alcalin à la phénolphtaléine, et on extrait la base qui a précipité avec au total 700 cm³ de benzène. On lave la solution benzénique avec 200 cm³ d'eau, on la sèche sur carbonate de potassium, on la filtre et on la concentre. On distille le résidu d'évaporation sous vide poussé. Après séparation d'une tête passant jusqu'à 226° sous 0,01 mm de mercure on recueille la fraction principale qui distille à 226-228° sous la même pression. On cristallise le distillat dans 300 cm³ d'acétone. Après plusieurs recristallisations dans l'acétone on obtient, à l'état analytiquement pur, la 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1''-méthyl-pipérazyl-4'')-propyl-1'7-phénothiazine qui a un point de fusion constant de 62-64°.

On dissout 5,0 g de la base dans 25 cm³ d'éthanol absolu et on verse la solution obtenue dans une solution chaude de 3,05 g d'acide maléique dans 25 cm³ d'alcool absolu. Après avoir séparé par essorage le dimaléate qui a précipité à l'état cristallisé, on le recristallise encore deux fois à l'ébullition dans de

l'acétone aqueuse à 70%. Le dimaléate analytiquement pur de la 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1"-méthyl-pipérazyl-4")-propyl-1' $\sqrt{7}$ -phénothiazine a un point de décomposition de 188-190° après frittage à partir de 180°.

Le dichlorhydrate de la 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1"-méthyl-pipérazyl-4")-propyl-1' $\sqrt{7}$ -phénothiazine fond à 214-216° (en formant de petites bulles) après frittage à partir de 205°.

EXEMPLE 3 :

3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1"-méthyl-pipérazyl-4")-propyl-1' $\sqrt{7}$ -phénothiazine.

On chauffe au bain d'huile à 120° pendant 9 heures 5,9 g de 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(pipérazyl-1")-propyl-1' $\sqrt{7}$ -phénothiazine (point d'ébullition sous 0,02 mm de mercure : 231° ; pour la préparation de ce corps voir exemple 1) avec 1,9 cm³ d'acide formique à 90% et 2,0 cm³ de formaldéhyde aqueux à 30%. On reprend ensuite le mélange réactionnel dans 25 cm³ d'eau, on ajoute 20 cm³ d'une solution trinormale de soude caustique jusqu'à réaction alcaline à la phénolphtaléine et on reprend la base qui a précipité dans 50 cm³ de benzène au total. Après lavage avec 20 cm³ d'eau on sèche la solution benzénique sur carbonate de potassium, on la filtre et on la concentre. Le résidu d'évaporation est distillé sous vide poussé. Après séparation d'une tête passant jusqu'à 226° sous 0,01 mm de mercure, on recueille la fraction principale qui distille à 226- 228° sous la même pression. Après recristallisation dans l'acétone on obtient la 3-éthylthio-10- $\sqrt{3}$ '-(1"-méthyl-pipérazyl-4")-propyl-1' $\sqrt{7}$ -phénothiazine analytiquement pure, qui a un point de fusion constant de 62-64°. Ce corps est tout à fait identique au composé décrit à l'exemple 2.

RESUME.

La présente invention comprend notamment :

1°) A titre de produits industriels nouveaux, y compris les compositions pharmaceutiques qui les renferment au titre de sub-

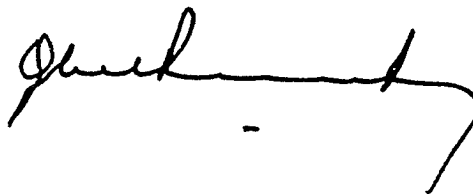
tances actives, les dérivés basiques de la phénothiazine qui portent une fonction sulfurée monovalente en position 3 et qui répondent à la formule générale 1 annexée dans laquelle R_1 représente un groupe alcoyle à au moins deux atomes de carbone, un groupe aryle ou un groupe aralcoyle, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, et R_3 représente un groupe alcoyle linéaire ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe aryle ou aralcoyle.

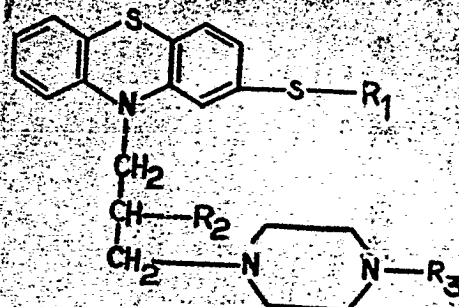
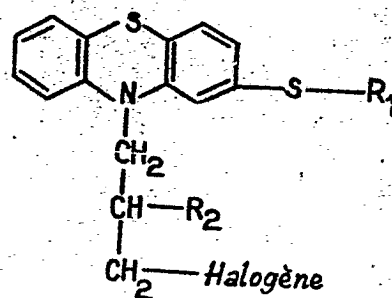
2°) Un procédé de préparation des dérivés de la phénothiazine spécifié sous 1°), procédé selon lequel on fait réagir des dérivés de la phénothiazine répondant à la formule générale 2 annexée dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations indiquées sous 1°), et Halogène représente le chlore, le brome ou l'iode, soit avec des pipérazines monosubstituées répondant à la formule générale 3 annexée dans laquelle R_3 a la signification indiquée sous 1°), soit avec la pipérazine elle-même et, dans ce dernier cas, on alcoyle ou aralcoyle les dérivés obtenus.

Bruxelles, le 10 août 1960.

P.Pon de la Sté dite: SANDOZ S.A.

OFFICE KIRKPATRICK-C.T. PLUCKER.



Formule 1.Formule 2.Formule 3.

Bruxelles, le 10 août 1960.
 P. Pon de la Sté dite: SANDOZ S.A.
 OFFICE KIRKPATRICK - C.T. PLUCKER.

[Signature]

[Signature]
 2