

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 459 797

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 79 16029

Se référant : au brevet d'invention n° 78 22672 du 1^{er} août 1978.

(54)

Dérivés de phényl-1 pipérazine et leur application en thérapeutique.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 295/08; A 61 K 31/495.

(22)

Date de dépôt..... 22 juin 1979, à 13 h

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 16-1-1981.

(71)

Déposant : SYNTHELABO, Société anonyme, résidant en France.

(72)

Invention de : Henry Najer et Philippe Michel Jacques Manoury.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

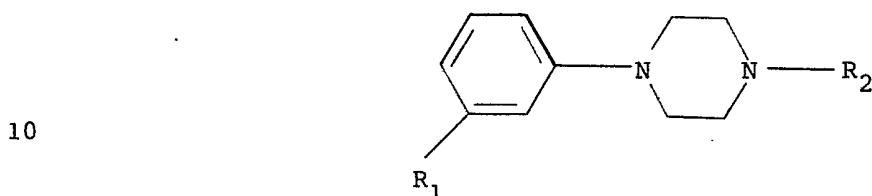
(74)

Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1^{er}, n° 78 33105.

Le présent certificat d'addition a pour objet le [(méthylthio-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthanol, ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables, sa préparation et son application en thérapeutique.

5 Dans le brevet principal ont été décrits les composés de formule

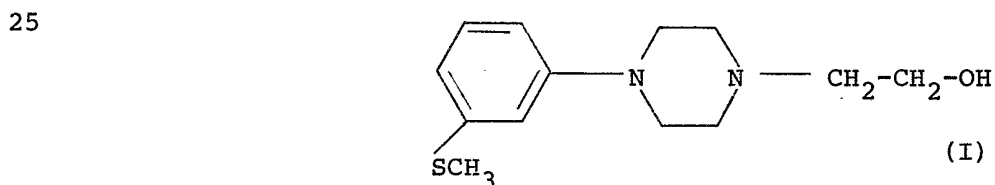


dans laquelle

15 R₁ représente un radical $\text{S}(\text{O})_m \text{R}_3$, $\text{S}(\text{O})_n \text{CF}_3$ ou $-\text{SO}_2 - \text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ dans lequel m est 0, 1 ou 2, n est 1 ou 2, R₃ est un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone et R₄ et R₅ représentent H ou un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou NR₄R₅ forment ensemble un hétérocycle pouvant lui-même contenir un autre hétéroatome, et

20 R₂ représente un atome d'hydrogène, le radical $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$ ou un radical $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{COR}_6$, $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CONHR}_6$ ou $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}_6$ dans lesquels R₆ est un alkyle de 1 à 6 atomes de carbone.

Le composé du présent certificat d'addition de formule



30 est obtenu, par réaction entre la (méthylthio-3 phényl)-4 pipérazine et un composé X CH₂ CH₂ OH, où X est un halogène ou un groupe ester tel que mésyle ou tosyle (ou par réaction de (I) avec l'oxyde d'éthylène).

L'exemple suivant illustre l'invention. Les spectres IR et RMN et l'analyse ont confirmé la structure du produit.

35 Exemple [(méthylthio-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthanol et son chlorhydrate.

Dans un erlenmeyer rodé de 250 ml, équipé d'un agitateur magnétique

et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 100ml d'éthanol, 10g (0,048 mole) de (méthylthio-3 phényl) - 1 pipérazine (préparée selon le brevet des E.U.A. 2,976,290), 5,5g de carbonate de sodium quelques cristaux d'iodure de sodium, 3,7ml de bromhydrine du glycol. On porte à la température de reflux pendant 6 heures, puis on rajoute 3,7ml de bromhydrine du glycol et 5,5g de carbonate de sodium. On filtre l'insoluble après 4 heures de reflux ; on évapore à sec l'éthanol, on reprend le résidu d'évaporation par de l'eau et on l'alcalinise avec de la soude ; on extrait avec du chloroforme ; on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On obtient une huile qui est transformée directement en chlorhydrate.

Préparation du sel. On solubilise la base dans un minimum d'alcool absolu, on ajoute goutte à goutte de l'éther chlorhydrique 4,6N, soit 9,3ml. Le chlorhydrate précipite ; on le filtre, l'essore et le sèche avant de le recristalliser dans l'éthanol. On obtient le produit fondant à 147°C.

Le composé de l'invention a été soumis à des essais pharmacologiques, en particulier dans le domaine analgésique, au test de l'injection intrapéritonéale d'acide acétique chez la souris de Koster et coll. (Fed.Proc.1959,18,42) modifié par Peterfalvi, Branceni et coll. (Med.Pharmacol.Exp.1966,15,254) dans lequel il a révélé une dose active 50 de 7mg/kg par voie orale ; et au test de la plaque chauffante de Eddy et Leimbach (J.Pharm.Exp.Therap.1953,107,386). dans lequel les doses actives 50 sont de 50mg/kg à 30mn et de 100mg/kg à 60mn.

La toxicité aiguë du composé de l'invention, déterminée par voie orale sur la souris est de 500mg/kg.

Ces résultats montrent que le composé de l'invention possède une activité analgésique essentiellement périphérique. En effet la DA50 dans le test de Koster est faible alors que la DA50 dans le test de la plaque chauffante est plus élevée.

Le composé de l'invention peut être utilisé pour les traitements de diverses algies, telles que céphalées, névralgies, douleurs dentaires, algies rhumatismales et traumatiques, douleurs viscérales.

Le composé de l'invention peut à cet effet être présenté sous forme d'administration appropriée pour la voie orale, paren-

térale ou endorectale, par exemple sous la forme de comprimés, gélules, solutions injectables ou suppositoires avec un excipient approprié.

La posologie quotidienne peut aller de 50mg à 1000mg.

REVENDICATIONS

1. Le [(méthylthio-3 phényl) -4 pipérazinyl-1] -2 éthanol et ses sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.
2. Procédé de préparation du composé selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir le (méthylthio-3 phényl)-4 pipérazine avec le bromo-2 éthanol.
3. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1.