



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 897.185

Classif. Internat.: C07D

Mis en lecture le:

17 -10- 1983

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 30 juin 1983 à 15 h. 30*

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SPOFA SPOJENE PODNIKY PRO ZDRAVOTNICKOU VYROBU Husinecka 11a, Praha (Tchécoslovaquie),

repr. par l'Office Hanssens S.P.R.L. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Procédé de préparation de 4- /⁻1-méthyl-4-pipéridylidène-7-4,9-dihydrothiéno /_{2,3-c}/ -2-benzothiépine et de son hydrogène /⁻+ / tartrate,
(Inv. : Z. Polivka, M. Protiva, M. Rajsner et J. Metys)

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Tchécoslovaquie le 29 juillet 1982, n° PV 5715-82 au nom de Z. Polivka, M. Protiva, M. Rajsner et J. Metys dont elle est l'ayant cause.

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 15 juillet 1983
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur


L. WUYTS



B 18274.

S 10216.

BREVET D'INVENTION.

SPOFA
spojené podniky pro zdravotnickou výrobu.

Procédé de préparation de 4-[1-méthyl-4-pipéridylidène]-
-4,9-dihydrothiéno [2,3-c]-2-benzothiépine et de son
hydrogéné[+]
tartrate.
=====

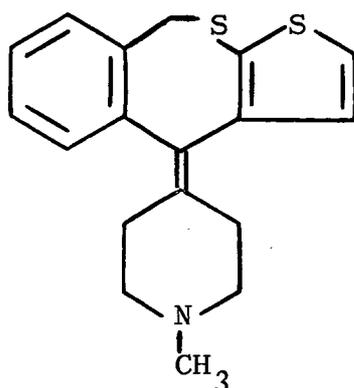
(Inventeurs : Zdeněk POLÍVKA, Miroslav PROTIVA,
Miroslav RAJŠNER et Jan METYŠ).

Convention Internationale - Priorité d'une demande de
brevet déposée en Tchécoslovaquie le 29 juillet 1982
sous le N° PV 5715-82, aux noms des inventeurs.

5

Procédé de préparation de 4-[1-méthyl-4-pipéridyldène]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépine et de son hydrogénéo[+]tartrate.

L'invention concerne un procédé de préparation de la 4-[1-méthyl-4-pipéridyldène]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépine de formule I :



[I]

et de son hydrogénéo[+]tartrate.

Le composé de formule I [pipéthiadène] et son hydrogénéo[+]tartrate exercent, à un haut degré, une activité antihistamine, antisérotinine, anti-résérpine et anticataleptique et, en raison de leur toxicité relativement faible, on envisage de les utiliser pour la thérapie de la migraine.

Ce composé I a fait l'objet d'essais pharmacologiques sous forme de son hydrogénéo[+]tartrate et ce sel a été administré par voie orale et par voie intrapéritonéale. On calcule les doses administrées pour la base. Ses effets dans un certain nombre d'essais pharmacologiques sont semblables à ceux d'antidépresseurs tricycliques du groupe de l'imipramine : ce composé exerce un effet antagoniste vis-à-vis de la résérpine chez la souris [il exerce une action antagoniste importante sur l'hypothermie provoquée par la résérpine, en une dose de 2 mg/kg par voie intrapéritonéale], de même que chez le rat [à partir d'une dose sous-cutanée de 20 mg/kg, il



supprime, de manière statistiquement significative, l'effet ulcérogène de la réserpine], il exerce un effet anticataleptique nettement prononcé chez le rat [sa dose protectrice moyenne DP_{50} dans l'essai de la catalepsie provoquée par la perphénazine est de 7 mg/kg par voie sous-cutanée] et il exerce également un effet antagoniste vis-à-vis des tremblements provoqués par l'oxotrémorine chez la souris [la dose seuil inhibant de manière significative les tremblements est de 1 mg/kg par voie intrapéritonéale]. En outre, le composé I exerce une activité antisérotonine centrale prononcée ; cette propriété est démontrée par l'influence sur les manifestations du comportement provoquées par l'administration du 5-hydroxytryptophane chez le rat, par l'influence sur l'hyperthermie provoquée par la quipazine chez le lapin et, dans une certaine mesure, par l'interaction avec la tryptamine chez le rat. L'intensité de l'effet antisérotonine central du composé I sur le syndrome du comportement après l'administration de 5-hydroxytryptophane chez le rat est exprimée par les doses protectrices moyennes [DP_{50} lors d'une administration par voie sous-cutanée] contre les tremblements (2,9 mg/kg) et contre les mouvements verticaux de la patte avant ("tapotement") (2,6 mg/kg). Dans cet essai, l'effet du composé I est semblable à celui de la cyproheptadine et il est beaucoup plus puissant que celui de l'amitriptylène.

Les effets antihistamine et antisérotonine du composé I sont les plus intenses parmi ses effets périphériques. Lors d'une administration par voie orale à des cobayes, l'effet antihistamine, exprimé par la dose protectrice moyenne DP_{50} dans l'essai à l'aérosol d'histamine, se manifeste à 0,046 mg/kg. Dans les essais de désintoxication d'histamine et de



bronchoconstriction par l'histamine, le composé I appartient aux antihistaminiques les plus puissants connus. L'effet antisérotonine dans l'essai de l'oedème de la patte chez le rat après administration de 5-hydroxytryptamine est statistiquement significatif après l'administration d'une dose orale de 0,3 mg/kg. Le composé I exerce également des effets anticholinergiques périphériques modérés : il agit par voie mydriatique chez la souris et il bloque l'action létale de l'acétylcholine chez le cobaye.

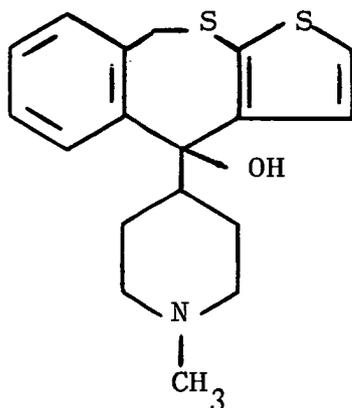
Comparativement au pizotifen, qui est un agent antimigraine connu [Dixon et al., *Arzneim.-Forsch.* 27, 1968, 1977], le composé I présente un avantage distinct du fait que son activité antidépressive est plus faible. Dans l'essai d'observation suivant Boissier et Simon, lors d'une administration par voie orale, le composé I inhibe l'activité exploratoire de la souris de manière trois fois moins intense que le pizotifen [la D_{50} du composé I est de 23 mg/kg et la D_{50} du pizotifen est de 7 mg/kg]. Dans l'essai d'activité locomotrice spontanée chez la souris en adoptant le procédé à cellule photoélectrique de Dews, l'activité inhibitrice du composé I est même sept fois plus faible que l'effet exercé par le pizotifen [la D_{50} du composé I est de 24,2 mg/kg et la D_{50} du pizotifen est de 3,4 mg/kg]. Dans un essai moins spécifique de potentialisation du sommeil par le thiopental chez la souris, la dose seuil du composé I correspond à 10% de sa DL_{50} par voie orale, tandis que la dose seuil du pizotifen n'est que de 2,5% de sa DL_{50} par voie orale [les toxicités des deux composés par voie orale chez la souris sont semblables]. Le composé I manifeste une nette tendance à la stimulation du comportement chez le rat : en observant son effet sur l'activité totale des



animaux en utilisant l'instrument "Animex", les doses orales de 10 et 30 mg/kg du composé I exercent un effet stimulant modéré [l'activité des animaux augmente à une valeur de 125 à 131% vis-à-vis du groupe témoin], tandis que des doses orales de 3 à 30 mg/kg de pizotifen provoquent une suppression statistiquement significative de l'activité totale des animaux (à une valeur de 57 à 64% comparativement au groupe témoin).

La toxicité du composé I par voie orale chez le rat est étonnamment faible : après administration d'une dose de 1 g/kg par voie orale, aucun animal d'un groupe d'essai de 10 membres ne meurt dans les sept jours. On observe uniquement une dépression modérée dans l'intervalle de 30 minutes après l'administration. Chez la souris, la DL_{50} par voie orale est de 129 mg/kg. Une seule administration du composé I en doses de 50 et 100 mg/kg par voie orale à des chiens ne provoque aucun changement du comportement, aucune manifestation toxique, ni aucune mortalité chez les animaux.

Le composé de formule I a été décrit dans la littérature [Rajšner M., Metyš J. et Protiva M., Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 2854, 1967 ; brevet tchécoslovaque n° 115 241]. On l'a préparé par réaction de thiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4[9H]-one avec du chlorure de 1-méthyl-4-pipéridyl-magnésium dans du tétrahydrofurane, cette réaction étant suivie d'une déshydratation, en présence d'un catalyseur acide, du 4-[1-méthyl-4-pipéridyl]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4-ol formé de formule II :



5

10 A ce moment, il a été constaté que le composé II résultant de la réaction de Grignard
 prétendument avec un rendement de 74%, n'était pas homogène, mais était considérablement contaminé
 par un autre composé restant inchangé au cours de la déshydratation ultérieure catalysée par un acide
 15 (chauffage avec de l'acide sulfurique dilué), contaminant ainsi le produit final, c'est-à-dire le composé I.
 Le rendement de déshydratation de 95%, mentionné dans le document précité, était en relation avec un
 résidu d'évaporation, c'est-à-dire le composé brut I contenant une quantité indéfinie de l'impureté ci-
 20 dessus. La présence de cette impureté dans le produit obtenu peut également expliquer les bas points
 de fusion mentionnés pour le composé II (125°C dans le benzène / éther de pétrole et même 119
 25 à 120°C dans l'acétone). On a considéré que ces produits à bas point de fusion étaient des produits
 de solvatation; toutefois, en fait, il s'agissait de mélanges du composé II avec l'impureté mentionnée
 ci-dessus.

30 La réaction de la thiéno[2,3-c]-2-benzothiépine-4[9H]-one avec le chlorure de 1-méthyl-4-
 pipéridyl-magnésium dans le tétrahydrofurane a fait récemment l'objet d'une étude plus détaillée et on a
 séparé le produit brut obtenu en combinant des méthodes de cristallisation et de chromatographie.
 35

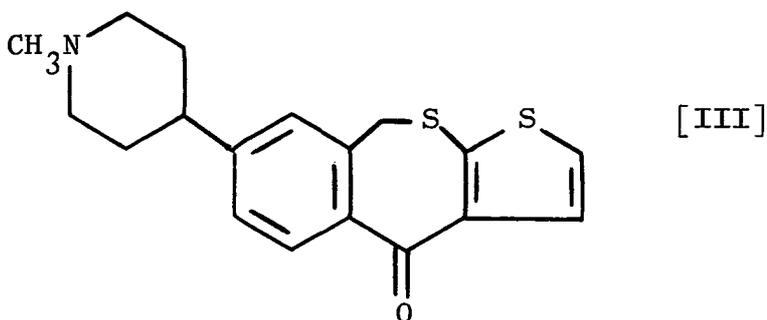


En adoptant une chromatographie sur couche mince sur du gel de silice, il a été démontré que la matière obtenue était assez peu homogène et qu'en plus de l' amino-alcool II, elle contenait également une importante quantité d'un composant moins polaire. L' amino-alcool pur II peut être obtenu à partir de ce produit brut par extraction avec de l'éthanol ; le composé désiré II reste non dissous, tandis que la substance moins polaire entre en solution. Cette dernière substance peut être isolée de la liqueur mère par chromatographie en colonne sur du gel de silice et elle peut être purifiée par cristallisation. Il est des plus surprenant de constater qu'à la fois l' amino-alcool pur II et le composant pur moins polaire fondent exactement à la même température de 212 à 213°C. Toutefois, leur mélange fond avec une dépression profonde et il s'agit là des points de fusion des "produits de solvation" mentionnés dans le document précité.

Bien que l'analyse élémentaire du composant moins polaire ait révélé une composition qui était très semblable à celle de l' amino-alcool II, le spectre de masse en a démontré la composition exacte, à savoir $C_{17}H_{16}NOS_2$, qui correspond à celle d'un composé contenant deux atomes d'hydrogène de moins que l' amino-alcool II. Le spectre d'absorption des rayons ultraviolets du nouveau composé a indiqué un haut degré de conjugaison, ce qui correspond à une structure d'une diaryl-cétone. Le spectre d'absorption des rayons infrarouges a confirmé la structure de diaryl-cétone par une bande à 1.611 cm^{-1} . Le spectre d'absorption des rayons infrarouges et le spectre de résonance magnétique nucléaire 1H ont prouvé tous deux l'absence du groupe hydroxy. La différence dans les spectres de résonance magnétique nu-



cléaire ^1H du composé II et de la substance moins polaire était particulièrement importante dans la zone des signaux des protons aromatiques. Alors que le spectre du composé II indique la présence de six protons aromatiques dont les signaux de cinq d'entre eux viennent se confondre avec un multiplet non dédoublé, tandis que seul le signal du proton en position 5 du squelette est nettement séparé, le spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H du composé moins polaire révèle la présence de cinq protons aromatiques seulement dont les signaux sont tous clairement différenciés et peuvent être localisés dans les positions individuelles du squelette, le proton occupant la position 7 étant absent. Une preuve supplémentaire de la différence structurale entre le composé II et le composant moins polaire est donnée par les spectres de masse dans la zone correspondant aux fragments. Tandis que le fragment principal du composé II a une valeur m/z de 98, ce qui correspond à l'ion ammonium avec une structure 1-méthylpipéridine préservée, le fragment principal de l'impureté moins polaire a une valeur m/z de 70, ce qui correspond à un fragment de méthylpipéridine comportant 4 atomes de carbone seulement. Le premier cas est spécifique à un radical méthylpipéridyle fixé à un atome de carbone aliphatique, tandis que le deuxième cas correspond au comportement d'un groupe méthylpipéridyle relié à un atome de carbone aromatique. Toutes ces découvertes spectrales indiquent, pour le composé moins polaire, la structure de la 7-[1-méthyl-4-pipéridyl]thiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4[9H]-one de formule III :



10 La formation du composé III peut être expliquée par une addition 1,6 du réactif de Grignard à un système de trois liaisons doubles dans la molécule de la cétone de départ [y compris également la double liaison du groupe céto C=O] ou à un dipôle formé par l'énolisation forcée de la cétone de départ dans les conditions réactionnelles adoptées [voir Gaertner R., Chem. Revs. 45, 493, 1949]. Cette addition et l'hydrolyse ultérieure ont dû être suivies de l'élimination de deux atomes d'hydrogène, c'est-à-dire par oxydation, probablement sous l'action de l'oxygène de l'air. On a ainsi abouti à une séquence réactionnelle assez rarement observée qui a été étudiée antérieurement dans des réactions de cétones aromatiques présentant un important empêchement stérique, par exemple, la 2,3,5,6-tétraméthyl- et 2,3,5,6-tétraméthyl-2'-méthoxybenzophénone avec des réactifs de Grignard [Fuson R.C. et al., J. Amer. Chem. Soc. 65, 60, 1943; 71, 2543, 1949 ; J. Org. Chem. 13, 496, 1948].

25 L'objet de la présente invention est de fournir un procédé pour la préparation du composé I, ce composé comportant des moyens permettant d'éliminer le composé III de l'amino-alcool II que l'on utilise alors en un état pratiquement pur pour la déshydratation, ainsi que des moyens par lesquels même les derniers résidus du composé III sont éliminés du produit final désiré. Dans ces opérations supplémentai-

30

35



res importantes, on recourt à la meilleure solubilité du composé III dans l'éthanol. On met le produit brut de la première étape réactionnelle, c'est-à-dire de la réaction de Grignard, en suspension dans de l'éthanol, on chauffe la suspension obtenue au point d'ébullition et, après refroidissement, on essore l'amino-alcool II pratiquement pur à la trompe. On obtient cette substance avec un rendement d'environ 50% ; les liqueurs mères qui contiennent une quantité assez considérable du composé III, ne permettent pas de récupérer économiquement des récoltes supplémentaires du produit intermédiaire désiré, à savoir l'amino-alcool II. Les derniers résidus du composé III sont éliminés du produit final I par cristallisation dans de l'éthanol ; cette impureté reste dans la solution mère. Enfin, une partie intégrante de la présente invention réside dans le procédé de préparation d'un nouvel hydrogénéo[+]tartrate du composé I par sa neutralisation avec l'acide [+]tartrique dans de l'éthanol aqueux. L'hydrogénéo[+]tartrate cristallise aisément, il est modérément soluble dans l'eau et il est beaucoup mieux approprié pour la préparation des formes de dosage finales que d'autres sels d'addition d'acide [succinate, fumarate et hydrogénéo-maléate] qui ont été décrits antérieurement [voir Rajšner M. et al., l.c.]. Le procédé de préparation du composé III à l'état pur n'est pas décrit ci-après, étant donné qu'il ne fait pas partie de la présente invention.

Suivant la présente invention, on peut avantageusement préparer le composé I par le procédé de l'exemple ci-après qui ne limite toutefois nullement le cadre de l'invention.

On ajoute 50 ml de tétrahydrofurane sec à 24 g de magnésium et on introduit environ 25% d'une solution



de 134 g de 4-chloro-1-méthylpipéridine [Adlerová et al., Česk. farm. 12, 122, 1963] dans 300 ml de tétrahydrofurane sec (que l'on sèche sur le tamis moléculaire "Potasit 4 A"), puis on chauffe le mélange

5 dans un bain d'huile préchauffé à une température de 50 à 55°C. On ajoute 0,5 g d'iode et 1 ml de 1,2-dibrométhane, puis on laisse reposer le mélange pendant environ 10 à 30 minutes jusqu'à ce que la réaction démarre. Lorsque le mélange commence à refluer

10 vivement, on retire le bain d'huile et l'on introduit goutte à goutte la portion restante de la solution de 4-chloro-1-méthyl-pipéridine à une vitesse calculée de telle sorte que le mélange réactionnel continue à refluer vivement. Lorsque la réaction commence à se

15 dérouler à son régime maximum, on entame l'agitation. Après environ 40-50 minutes, lorsque la majeure partie de la solution a été ajoutée goutte à goutte, on chauffe modérément le mélange réactionnel. On poursuit le chauffage à reflux sous agitation pendant

20 1,5 heure supplémentaire. Ensuite, on refroidit le mélange à 10°C avec de l'eau glacée et, pendant une heure, tout en agitant constamment et en refroidissant à l'eau glacée, on le traite avec une solution de 155 g de thiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4[9H]-one

25 [Protiva M., Rajšner M. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 2161, 1964 ; 32, 2854, 1967 ; 39, 1366, 1974] dans 325 ml de tétrahydrofurane sec. On maintient le mélange réactionnel à une température de 10 à 15°C. Après avoir introduit complètement

30 goutte à goutte la solution, on interrompt le refroidissement et on agite le mélange pendant environ 30 minutes jusqu'à ce qu'il s'échauffe spontanément jusqu'à la température ambiante. Tout en agitant vigoureusement, on traite la solution foncée obtenue

35 avec une solution de 225 g d'acide [+]¹tartrique dans



2 litres d'eau à un rythme tel que la température du mélange ne dépasse pas 20°C [un refroidissement extérieur intensif est nécessaire en premier lieu]. Ensuite, on ajoute 500 ml de toluène et on agite vigoureusement le mélange pendant 10 minutes. Puis, on sépare la couche de toluène contenant des substances neutres, on lave la portion aqueuse avec 200 ml de toluène, on ajoute 1.600 ml de chloroforme et, tout en agitant vigoureusement et en refroidissant, on alcalinise le mélange avec 300 ml d'ammoniaque aqueuse concentrée. On sépare la couche de chloroforme, on extrait la portion aqueuse avec 200 ml de chloroforme et on lave les solutions combinées de chloroforme avec 300 ml d'eau, puis on laisse reposer pendant 12 heures sur 30 g de carbonate de potassium anhydre et 10 g de charbon actif. Ensuite, on sépare les solides par filtration et on les lave avec 50 ml de chloroforme. On sépare le chloroforme par distillation sous pression modérément réduite [10 à 20 kPa], on dilue le résidu avec 200 ml d'éthanol, on chauffe le mélange à reflux pendant une courte période et on le refroidit à 5°C. On essore le 4-[1-méthyl-4-pipéridyl]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4-ol cristallin précipité (II) à la trompe, on le lave successivement avec 100 ml d'éthanol et 100 ml d'éther de pétrole et on le sèche à la température ambiante sous pression réduite. Le rendement est de 113 g (51%) et le produit fond à 209-211°C. La matière obtenue est presque pure et est parfaitement appropriée pour un traitement ultérieur. Par cristallisation d'un échantillon dans de l'éthanol, on obtient une substance complètement pure ayant un point de fusion de 212-213°C.



A une température de 40 à 50°C, on traite une solution de 240 g d'acide sulfurique dans 1.170 ml d'eau avec 166 g de l' amino-alcool II ci-dessus et on chauffe le mélange à reflux pendant 15 minutes tout en agitant. Après refroidissement, on dilue le mélange avec 200 ml d'eau, on ajoute 400 ml de chloroforme et on alcalinise le mélange agité en ajoutant goutte à goutte 220 g d'ammoniaque aqueuse concentrée. On maintient la température du mélange à 20-30°C. On sépare la couche de chloroforme et on extrait la portion aqueuse avec 2 x 100 ml de chloroforme. On lave les solutions de chloroforme combinées avec 150 ml d'eau, on les sèche sur 20 g de carbonate de potassium et, après avoir laissé reposer pendant une nuit, on sépare l'agent de séchage par filtration. On évapore le filtrat sous pression modérément réduite (10 à 20 kPa), on traite le résidu cristallin avec 900 ml d'éthanol et, tout en agitant, on le dissout par chauffage à la température d'ébullition. Alors qu'elle est encore chaude, on décolore la solution par filtration avec 10 g de charbon et on laisse cristalliser le filtrat à 5°C. Après avoir laissé reposer pendant 12 heures, par essorage, on recueille la base cristallisée de la 4-[1-méthyl-4-pipéridylidène]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépine [I] et on la lave successivement avec 50 ml d'éthanol et 100 ml d'éther de pétrole. Par séchage à la température ambiante, on obtient un rendement de 124 g du produit. En évaporant la liqueur mère à un volume de 200 ml et en laissant reposer à 5°C, on obtient la deuxième récolte de 14 g du produit d'une pureté satisfaisante ; le rendement global est alors de 138 g (88%) ; point de fusion : 160-161°C. La quantité totale de la matière est appropriée pour la transformation ultérieure en un sel. Une autre cris-



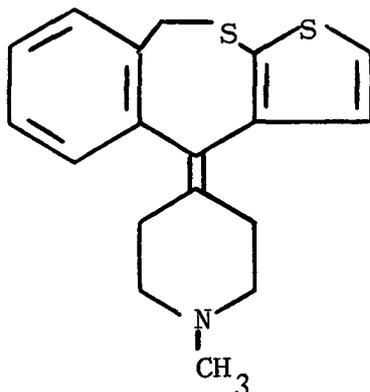
tallisation d'un échantillon donne la base I complètement pure d'un point de fusion de 162-164°C.

On dissout 94 g de la base I dans 650 ml d'éthanol bouillant. Après dissolution, on interrompt
5 le chauffage et on ajoute lentement une solution chaude de 47 g d'acide [+]tartrique dans 85 ml d'eau. Ensuite, tout en agitant, on refroidit la solution formée à 10°C pour amorcer une cristallisation. Après refroidissement pendant 12 heures, on recueille
10 les cristaux par essorage et on les lave avec 2 x 50 ml d'éthanol. On dissout le produit humide par chauffage à la température d'ébullition dans un mélange de 1.250 ml d'éthanol et de 1.000 ml d'eau, on filtre la solution alors qu'elle est encore chaude
15 et on laisse le filtrat sous agitation pendant 4 heures tout en refroidissant dans un bain de glace pour effectuer la cristallisation. Ensuite, on lave le produit avec 2 x 30 ml d'éthanol et on le sèche à l'air à la température ambiante. On évapore la
20 liqueur mère sous pression réduite (3 à 5 kPa) à peu près à la moitié du volume initial et on la refroidit à 5°C pour obtenir la deuxième récolte du produit. Le rendement global est de 125 g (90%) de l'hydrogéo[+]tartrate de la base I ; le sel fond
25 (avec décomposition) à 228-231°C.

REVENDEICATION

Procédé de préparation de la 4-[1-méthyl-4-pipéridylidène]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépine de formule I :

5

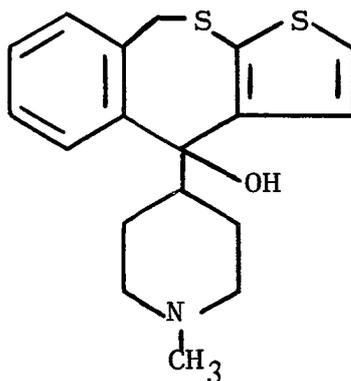


[I]

10

et de son hydrogéné[+]tartrate par réaction de la thiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4[9H]-one avec le chlorure de 1-méthyl-4-pipéridyl-magnésium dans du tétrahydrofurane, puis par déshydratation, en présence d'un catalyseur acide, du 4-[1-méthyl-4-pipéridyl]-4,9-dihydrothiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4-ol obtenu de formule II :

20



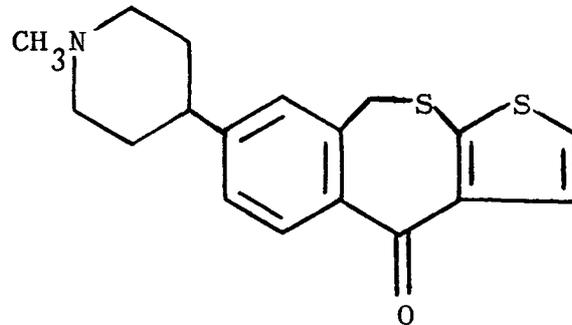
[II] ,

25

caractérisé en ce qu'on libère cet alcool brut de formule II de la 7-[1-méthyl-4-pipéridyl]thiéno[2,3-c]-2-benzothiépin-4[9H]-one simultanément formée de formule III:

30

S



[III]

5

par extraction avec de l'éthanol, on sépare l'alcool
10 pur de formule II sous forme d'une matière insoluble
et on le soumet à cette déshydratation, puis on libère
la base brute obtenue de formule I du dernier résidu
de cette cétone de formule III par cristallisation
dans de l'éthanol, après quoi, au besoin, on trans-
15 forme la base pure de formule I en un sel par neu-
tralisation avec de l'acide [+] tartrique dans de
l'éthanol aqueux.

Bruxelles, le 30 juin 1983.
P. Pon. SPOFA
spojené podniky pro zdravotnickou
výrobu.