

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 944.838

N° 2.782 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Nouveaux médicaments actifs sur le système nerveux autonome et possédant des propriétés anorexigènes et stimulantes sur le système nerveux central.

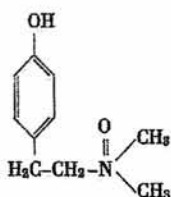
Société anonyme dite : LABORATOIRES AMIDO résidant en France (Nord).

Demandé le 1^{er} août 1963, à 10^h 15^m, par poste.

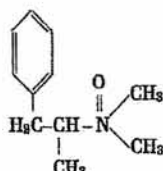
Délivré par arrêté du 7 septembre 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 41 de 1964.)

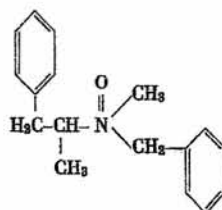
Les produits faisant l'objet de la demande possèdent les formules ci-dessous et n'ont pas été décrits jusqu'ici.



(IV)

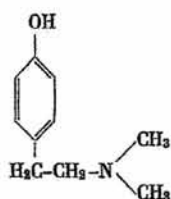
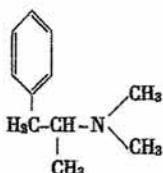
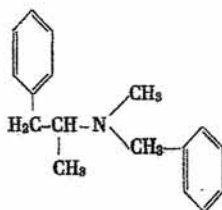


(V)



(VI)

Ce sont les aminoxydes de l'hordénine (IV) de la diméthyl-amphétamine (V) et de la benzyl-pervitine (VI) de formules :

Hordenine
— (I)Diméthyl-
amphétamine (II)Benzyl-pervitine
(III)

L'hordenine (I) existe dans le commerce. Le dérivé a été préparé (II) en méthylant l'amphétamine par le formol et l'acide formique. Quant au dérivé (III), il a été obtenu soit en traitant la pervitine par le chlorure de benzyle, soit en préparant la benzal-amphétamine qui est réduite puis méthylée par le formol et l'acide formique. La transformation des bases tertiaires en N-oxydes a été réalisée par le perhydrol soit par contact prolongé à la température ordinaire, à chaud, en présence d'acide acétique. La séparation de la base tertiaire du N-oxyde

correspondant est effectuée, d'abord grossièrement, en mettant à profit le fait que les aminoxydes sont peu solubles dans l'éther. Les N-oxydes bruts ainsi séparés sont purifiés à l'état de sels.

A. Préparation du N-oxyde d'hordenine (produit IV).

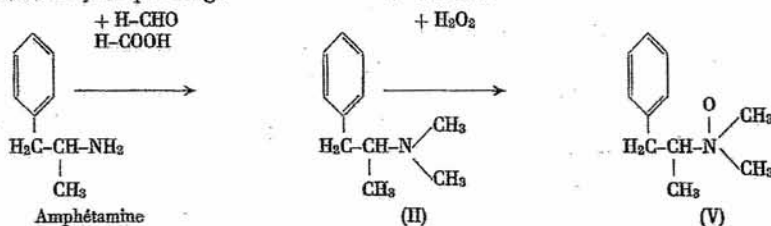
Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit successivement 7 g d'hordenine base, 40 cm³ d'acide acétique pur, 10 cm³ de solution concentrée d'eau oxygénée à 110 volumes. Le ballon est placé sur un bain-marie

bouillant pendant deux heures. Son contenu est, ensuite, soumis à évaporation sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par l'acétone et la solution obtenue traitée par un courant de gaz chlorhydrique sec.

Le chlorhydrate séparé peut être recristallisé dans un mélange éthanol-isopropanol. F : 168 °C.

Ce composé peut être également obtenu de la manière suivante :

Dans un cristalliseur, 15 g d'horénine sont longuement triturés avec 30 cm³ de solution concentrée d'eau oxygénée. Le mélange est placé sous vide dans un dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique. Chaque jour, le mélange est agité et le déshydratant renouvelé. Lorsque l'eau est totalement éliminée, le résidu d'évaporation est soigneusement lavé avec de l'éther anhydre qui entraîne l'horénine base n'ayant pas réagi.



1° Phényl-1 diméthylamino-2 propane (Diméthyl-amphétamine) [produit II].

Dans une fiole conique, on introduit 100 g de sulfate d'amphétamine* et 500 cm³ d'eau. Après dissolution, on ajoute 80 cm³ d'une solution de soude à 40 %. L'amphétamine base est libérée de sa combinaison saline. Le contenu de la fiole est porté dans une ampoule à décanter. Après séparation de l'amphétamine base, on soumet la phase aqueuse alcaline à deux extractions par 75 cm³ d'éther. Les solutions étherées sont ajoutées à l'amphétamine base précédemment séparée et ce mélange est séché sur du sulfate de sodium. Par évaporation de l'éther, on obtient 64 g d'amphétamine base.

Dans un ballon de 500 cm³ contenant 51,2 g (1 mole) d'acide formique à 90 %, on verse peu à peu et sous refroidissement, 27 g (0,2 mole) d'amphétamine base. A la solution limpide ainsi obtenue, on ajoute 60 cm³ (0,6 mole) d'une solution d'aldéhyde formique à 30 %. Le ballon muni réfrigérant ascendant est alors plongé dans un bain d'huile, chauffé à 90-100 °C. Au bout de quelques minutes, il se produit un dégagement abondant de gaz carbonique. Dès le début de ce dégagement, le ballon est retiré du bain chauffant jusqu'à diminution importante du dégagement (environ 20 minutes). Puis, le ballon est, à nouveau, plongé dans le bain à 95-100 °C pendant huit heures.

*) Produit du commerce.

Le N-oxyde d'horénine est transformé en chlorhydrate par addition de la quantité calculée de solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu. La solution alcoolique, après concentration sous vide, est additionnée d'éther anhydre qui provoque la précipitation du chlorhydrate de N-oxyde d'horénine à l'état cristallin.

Les cristaux blancs peuvent être recristallisés comme précédemment. F : 170-173 °C.

Analyse pour C₁₀H₁₆NO₂Cl (P.M. = 217,70) :
Calculé : C = 55,17 % ; H = 7,35 % ; N = 6,43 % ;
O = 14,71 % ; Cl = 16,32 % ;
Trouvé : C = 55,22 % ; H = 7,25 % ; N = 6,48 % ;
O = 14,49 % ; Cl = 16,01 %.

B. Préparation du N-oxyde de la diméthyl-amphétamine (produit V).

Les stades de cette préparation sont figurés ci-dessous.

Après refroidissement de la solution, on ajoute 100 cm³ de solution d'acide chlorhydrique 4 N (environ). La solution est évaporée à siccité à la température du bain-marie sous pression réduite.

Le résidu est dissous dans 90 cm³ d'eau : la diméthyl-amphétamine base est libérée en ajoutant en refroidissant 100 cm³ de lessive de soude. La phase supérieure est séparée. La phase inférieure est soumise à deux extractions par 30 cm³ de benzène. La base et les solutions benzéniques sont séchées sur du carbonate de potassium. Après filtration, la base est séparée par distillation à 218 °C. Rendement : 46 %.

Elle est identifiée sous forme de chlorhydrate.

Chlorhydrate de phényl-1 diméthylamino-2 propane : cristaux blancs, recristallisés dans l'éthanol absolu. F : 158 °C.

Analyse pour C₁₁H₁₈NCI (P.M. = 199,73) :
Calculé : C = 66,16 % ; H = 9,02 % ; N = 7,01 % ;
Cl = 17,75 % ;
Trouvé : C = 66,09 % ; H = 9,09 % ; N = 7,06 % ;
Cl = 17,47 %.

2° N-oxyde de phényl-1 diméthylamino-2 propane (produit V).

Dans un cristalliseur, on verse successivement 16,3 g (0,1 mole) de phényl-1 di-éthylamino-2 propane (II), 20 cm³ d'acétone, puis 15 cm³ de solution d'eau oxygénée à 110 volumes. Le mélange est agité. L'élimination de l'eau et de l'acétone est réalisée en plaçant le mélange sous vide dans un dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique.

Le résidu d'évaporation subit trois lavages avec 10 cm³ d'éther anhydre.

Le N-oxyde a été transformé en chlorhydrate par addition à la base d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate ainsi isolé paraissant hygroscopique, nous avons préparé le succinate acide qui se prête mieux à l'identification.

Succinate acide de N-oxyde de phényl-1 diméthylamino-2 propane : la masse, visqueuse, de N-oxyde base est reprise par du chloroforme. Le titre de la solution chloroformique est déterminé à l'aide d'une solution normale d'acide sulfurique en utilisant l'hélianthine comme indicateur. A la solution chloroformique de N-oxyde base, on ajoute une solution méthanolique d'acide succinique contenant la quantité d'acide nécessaire pour obtenir le succinate acide. Par évaporation, le succinate de N-oxyde cristallise.

Le composé isolé est recristallisé dans un mé-

lange éthanol-acétate d'éthyle. Cristaux blancs. F : 92-93 °C.

Analyse pour C₁₅H₂₃O₅N (P.M. = 297,35).

Calculé : C = 60,60 %; H = 7,71 %; N = 4,71 %;

O = 26,93 %;

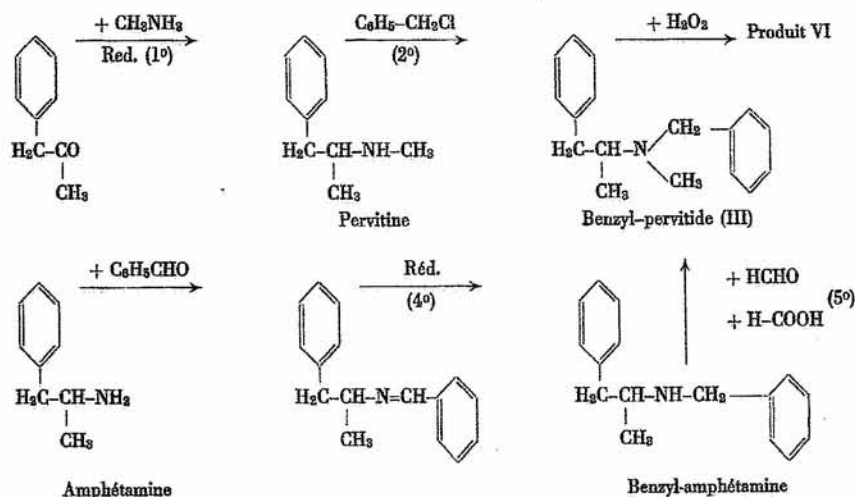
Trouvé : C = 60,71 %; H = 7,82 %; N = 4,74 %;

O = 26,96 %.

Le dosage du succinate acide à l'aide d'une solution de soude titrée nous a permis de déterminer des poids moléculaires compris entre 296,67 et 298.

C. Préparation du N-oxyde de phényl-1 méthylbenzylamino-2 propane*.

Cette préparation a été effectuée à partir de la pervitine suivant deux procédés différents schématisés ci-dessous :



1° Phényl-1 méthylamino-2 propane (Pervitine).

Dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit successivement : 40 g de copeaux d'aluminium, 40 g de méthyl-benzylcétone, 200 cm³ d'alcool à 95°, 200 cm³ de solution aqueuse de monométhylamine à 25 % et environ 0,30 g de bichlorure de mercure. La réaction peut être amorcée par un léger chauffage mais elle devient très rapidement assez violente et il est nécessaire de la tempérer en plongeant le ballon dans un bain réfrigérant. Quand la réaction est calmée, on porte à ébullition à reflux pendant 2 heures.

A l'aide du vide fourni par une trompe à eau, la majeure partie de l'alcool est éliminée au bain-marie à 60-70 °C. Le résidu d'évaporation est versé dans un récipient de 2 litres contenant de la glace pilée. Au mélange obtenu, on ajoute de la potasse en pastilles (environ 120 kg) pour dissoudre la plus grande partie de l'hydroxyde d'aluminium.

La suspension est ensuite traitée trois fois par 150 cm³ d'éther. La solution étherée est traitée par 160 cm³ de solution chlorhydrique à 20 % et l'on recueille la phase aqueuse contenant le chlorhydrate. La base est ensuite libérée par addition de 60 cm³ de solution de lessive de soude, puis extraite trois fois par 50 cm³ d'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium.

Le phényl-1 méthylamino-2 propane est séparé par distillation à 94-96 °C sous un vide de 16 mm de mercure environ.

2° Phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (N-benzyl-pervitine) [produit III].

Dans un ballon de 250 cm³ surmonté d'un court réfrigérant, on mélange longtemps et avec soin 30 g (environ 0,2 mole) de phényl-1 méthylamino-2 propane (pervitine), 30 g de carbonate de sodium sec et 25,5 g (0,2 mole) de chlorure de benzyle. Le ballon est plongé dans un bain d'huile à 130 °C

pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité deux fois par 50 cm³ de benzène bouillant et le résidu solide est soumis à un essorage sur verre fritté.

Par distillation de la solution benzénique, on obtient 34 g de phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane bouillant à 181 °C sous 14 mm de mercure environ.

L'amine tertiaire a été identifiée sous forme de chlorhydrate. Cristaux blancs. F : 129-134 °C.

Analyse pour C₁₇H₂₂NCl (P.M. = 275,82).

Calculé : N = 5,07 %; Cl = 12,85 %;

Trouvé : N = 5,06 %; Cl = 13,10 %.

3° et 4°. Phényl-1 N-benzylamino-2 propane (N-benzyl-amphétamine).

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on verse 50 g (0,37 mole) de phényl-1 amino-2 propane (amphétamine), 40 g (0,37 mole) d'aldéhyde benzoïque. Le mélange est maintenu pendant deux heures à la température du bain-marie puis transvasé dans un autoclave à hydrogénation contenant 5 g de nickel de Raney. La réduction en amine a été réalisée par chauffage à 60 °C environ pendant 3 heures en présence d'hydrogène sous une pression de 70 kg/cm². Après refroidissement et élimination du catalyseur par essorage sur verre fritté, le produit de réduction est soumis à une distillation. On obtient 41 g d'amine secondaire bouillant à 175 °C sous 15 mm de mercure. Rendement : 49 %.

L'amine secondaire a été identifiée sous forme de chlorhydrate. Cristaux blancs. F : 199 °C.

Analyse pour C₁₆H₂₀NCl (P.M. = 261,90).

Calculé : C = 73,37 %; H = 7,69 %; N = 5,34 %; Cl = 13,53 %;

Trouvé : C = 73,59 %; H = 7,56 %; N = 5,20 %; Cl = 13,30 %.

5° Phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (N-benzyl-pervitine).

Ce composé a été préparé à partir de 30,7 g (0,6 mole) d'acide formique à 90 %, 41 g (0,16 mole) de phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (N-benzyl-pervitine) et de 30 cm³ (0,3 mole) d'une solution d'aldéhyde formique à 30 %.

Lors de la distillation de la solution benzénique d'extraction, il est difficile de séparer l'amine secondaire non transformée et l'amine tertiaire obtenue par méthylation. La fraction bouillant à 178-181 °C sous 15 mm de mercure (environ) a été recueillie. L'amine tertiaire fut identifiée par l'analyse de son chlorhydrate. F : 122-129 °C (voir plus haut 2°).

Chlorhydrate de N-oxyde de phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (N-oxyde de N-benzyl-pervitine) [produit VII].

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit successivement 12 g (0,05 mole) de phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (III), 50 cm³ d'acide acétique pur, 15 cm³

de solution concentrée d'eau oxygénée à 110 volumes. Le ballon est placé sur un bain-marie bouillant pendant 2 heures. Après évaporation sous vide, le résidu est repris par un mélange d'acétone anhydre et d'éthanol absolu et la solution obtenue est traitée par un courant de gaz chlorhydrique sec. Par recristallisation dans l'acétone, on obtient des cristaux peu colorés d'un chlorhydrate fondant à 161-164 °C (v. plus loin).

Ce composé peut aussi être obtenu par le procédé suivant :

Dans un cristallisateur de large diamètre (90 mm environ), on verse successivement 12 g (0,05 mole) de phényl-1 N-méthyl, N-benzylamino-2 propane (N-benzyl-pervitine), 35 cm³ d'acétone et 15 cm³ de solution concentrée d'eau oxygénée. Le mélange est abandonné durant 72 heures à la température du laboratoire puis placé dans un dessiccateur contenant de l'anhydride phosphorique. Il est nécessaire d'ajouter, de temps en temps, de petites quantités d'acétone car l'amine tertiaire n'étant pas miscible à l'eau oxygénée, le mélange se sépare en deux phases liquides. Lorsque ce phénomène ne se produit plus, on procède à la dessiccation sous vide en présence d'anhydride phosphorique. Le produit pâteux est traité trois fois par 5 cm³ d'éther anhydre qui entraîne l'amine tertiaire non transformée. Le N-oxyde est dissous dans l'alcool absolu puis transformé en chlorhydrate par addition de la quantité calculée* de solution titrée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol absolu.

Après addition d'éther anhydre jusqu'à obtention d'un léger trouble, le chlorhydrate cristallise lentement.

Cristaux blancs. F : 160-164 °C.

Analyse pour C₁₇H₂₂NOCl (P.M. 291, 82).

Calculé : C = 69,96 %; H = 7,59 %; N = 4,80 %; O = 5,48 %; Cl = 12,14 %;

Trouvé : N = 4,84 %; Cl = 12,04 %.

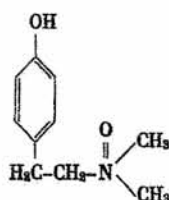
Il est à remarquer que cet N-oxyde paraît assez instable à l'état de base. Dans certaines tentatives d'isolement de ce produit en vue de la préparation d'autres sels que le chlorhydrate, nous avons préparé à partir de ce dernier une « bouillie » alcaline rendue semi-solide par addition d'une quantité suffisante de carbonate de sodium sec. Dans ces conditions, les aminoxydes solubles dans l'eau peuvent être extraits par le chloroforme. Dans le cas particulier qui nous occupe, nous avons constaté, après évaporation du chloroforme, que lors de la dessiccation du résidu à l'étuve à 100 °C, il se produisait une odeur très nette de dérivés benzyl-liquides. Cette transformation des aminoxydes en base secondaire à, d'ailleurs, été constatée dans d'autres cas et, il est vrai, dans d'autres conditions.

(*) D'après la quantité du produit de départ.

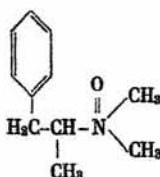
RÉSUMÉ

L'invention concerne les aminoxydes de l'hordé-

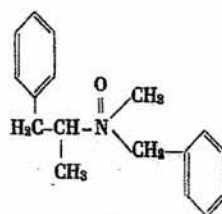
nine, de la diméthyl-amphétamine et de la benzyl-pervitine, de formules :



(IV)



(V)



(VI)

Ces aminoxydes présentent les propriétés des bases tertiaires correspondantes en ce qui concerne leur activité sur le système nerveux autonome (dilatation des bronches, vaso-constriction, action sur la tension artérielle). Ils possèdent également des propriétés anorexigènes et stimulantes sur le

système nerveux central. Leur toxicité est inférieure à celle des amines tertiaires correspondantes.

Société anonyme dite : LABORATOIRES AMIDO
rue des Tours, 26-28. Lille.

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière : *néant*.