(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 152668 B

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 2893/82

(22) Indleveringsdag: 28 jun 1982

(41) Alm. tilgængelig: 30 dec 1982

(44) Fremlagt: 11 apr 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jun 1981 FR 8112745

(51) Int.Cl.[4] C 07 D 211/14
C 07 D 211/46
C 07 D 295/12

(71) Ansøger: SOCIETE DE *RECHERCHES INDUSTRIELLES S.O.R.I.; 3, Rue de Citeaux; 75012 Paris, FR

(72) Opfinder: Bernard *Majole; FR, Francois *Bellamy; FR, Pierre *Dodey; FR, Jacques *Robin; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(1-piperidinyl)-benzophenonderivater

(56) Fremdragne publikationer

———

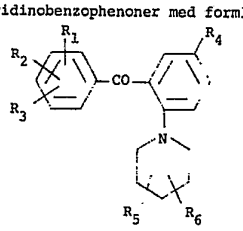
(57) Sammendrag:

SAMMENDRAG

2893-82

Opfindelsen angår hidtil ukendte derivater af benzoylphenyl=piperidin valgt blandt

(i) 2-piperidinobenzophenoner med formlen



(I)

hvor R_1, R_2 og R_3, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, CF_3, et halogen, en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoxygruppe, R_4 er et hydrogenatom, et halogen, en gruppe NO_2, en gruppe NR'R" [hvor R' og R", der er ens eller forskellige, er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en gruppe CO_2R (hvor R er en lavere alkylgruppe eller en benzylgruppe)], R_5 og R_6, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 - 4 kulstofatomer, en OH-gruppe, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, og

(ii) deres syreadditionssalte.

Opfindelsen angår ligeledes fremgangsmåden til fremstilling af disse hidtil ukendte derivater og deres terapeutiske anvendelse, især som immunostimulerende og immunofremmende midler.

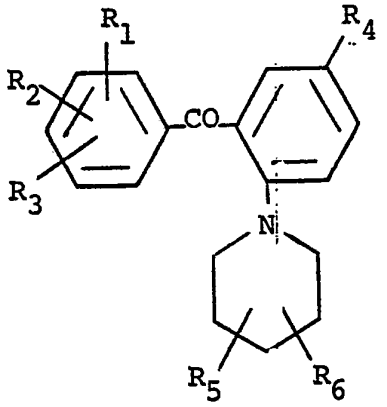
DK 152668 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-(1-piperidinyl)-benzophenonderivater med den i krav 1 angivne almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte. De omhandlede forbindelser er terapeutisk anvendelige, især som immunostimulerende midler og immunofremmende midler.

Der kendes allerede nogle derivater af benzoylphenylpiperidin, som ikke svarer til nedenstående formel I. Man kender især [2-(1-piperidinyl)-phenyl]-(2-amino-5-chlorphenyl)-methanon fra fransk patent nr. 1.375.300 og 1.403.939 som mellemprodukter til syntese af benzodiazepiner, [2-amino-5-(1-piperidinyl)-phenyl]-(phenyl)-methanon og [2-nitro-5-(1-piperidinyl)-phenyl]-(phenyl)-methanon fra fransk patent nr. 1.350.325 som mellemprodukter til syntese af benzodiazepiner, [3-amino-4-(1-piperidinyl)phenyl]-(phenyl)-methanon og [3-nitro-4-(1-piperidinyl)-phenyl]-(phenyl)-methanon fra fransk offentliggørelsesskrift nr. 2.238.480 og nr. 2.238.483, hvor de er omtalt som inhibitorer for det mikrosomale hæpatiske enzym og som antipyretiske midler, og [3,5-dinitro-2-(1-piperidinyl)-phenyl]-(phenyl)-methanon fra artiklen af Loudon m.fl., J.Chem.Soc. 1954, side 1134 - 1137.

Det har nu overraskende vist sig, at hidtil ukendte derivater af benzoylphenylpiperidin, som er strukturelt forskellige fra de tidligere kendte produkter, er særligt interessante i terapien på grund af deres immunologiske egenskaber.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles hidtil ukendte derivater af benzoylphenylpiperidin med den almene formel



(I)

hvor R_1, R_2 og R_3, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, CF_3, et halogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe, en C_1 - C_4 alkoxygruppe, R_4 er en NO_2-gruppe eller en NH_2-gruppe, R_5 og R_6, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe, en OH-gruppe, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Ved (C_1-C_4) alkylgrupper og (C_1-C_4) alkoxygrupper forstås, f. eks. grupperne methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertiær butyl, grupperne methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutyloxy og tertiær butyloxy.

Ved halogenatom forstås her et chloratom, et bromatom eller et fluoratom.

Ved syreadditionssalte forstås her additionssaltene fremkommet ved reaktion af en fri base med formlen I med en farmaceutisk acceptabel mineralsyre eller organisk syre. Blandt syrer, der egner sig til dette formål, kan især nævnes saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, fumarsyre, maleinsyre, oxalsyre, citronsyre, vinsyre, mælkesyre, æblesyre, benzoesyre, ravsyre, phenyleddikesyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre og paratoluensulfonsyre.

Blandt forbindelserne med formlen I er de mest interessante de forbindelser, hvori R_4 er NH_2.

Blandt forbindelserne med formlen I, foretrækkes som nævnt de, hvori R_4 er en gruppe NH_2. Man har faktisk iagttaget, at hvis

nitroderivaterne af formlen I (hvor R_4=NO_2) i svag dosis har immunostimulerende virkninger, har de i forhøjet dosis uønskede cytotoksiske virkninger. Til gengæld har man eksperimentelt konstateret, at forbindelserne af formlen I, hvor R_4 er NH_2, ikke har de nævnte cytotoksiske virkninger.

Forbindelserne af formlen I kan fremstilles på i og for sig kendt måde ved anvendelse af klassiske reaktionsmekanismer.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres reaktionen af 2-halogen-5-nitrobenzophenonen II med piperidinen III fortrinsvis i et organisk opløsningsmiddel såsom hydrocarboner (især aromatiske hydrocarboner), ethere og alkoholer i nærværelse af en uorganisk eller organisk base. I praksis vil man lade et mol af II reagere med mindst 1,1 mol af III ved en temperatur mellem 15°C og reaktionsmediets tilbagesvalingstemperatur.

Reduktionen af nitrogruppen udføres i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis ethanol, i nærværelse af jern og koncentreret saltsyre (HCl 5N-12N) og ved en temperatur mellem 15°C og opløsningsmidlets kogepunkt.

FREMSTILLING I

[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrophenyl]-(4-chlorphenyl)-methanon.

(Eksempel I, kode-nr- 399).

En blanding af 0,07 mol (20,7 g) 2,4'-dichlor-5-nitrobenzophenon, 0,1 mol (11,4 ml) 4-methylpiperidin og 10 g K_2CO_3 i 100 ml vandfri ethanol opvarmes til tilbagesvaling i 3 timer. Efter afkøling af reaktionsmediet filtreres det fremkomne bundfald, vaskes med vand, tørres og omkrystalliseres af ethanol. Man får således 18 g (udbytte 71,7%) af det ønskede produkt, smeltepunkt 136°C.

FREMSTILLING II.

[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-aminophenyl]-(4-chlorphenyl)-methanon.

(Eksempel 2, kode-nr. 442).

En blanding af 0,02 mol (7,2 g) af produktet, fremstillet efter ovenstående fremstilling I, 0,2 mol (11,2 g) jernpulver i 80 ml af en blanding af ethanol og vand (90:10) v/v og 4 ml 10N HCl opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling filtreres reaktionsmediet, filtratet behandles med 10N HCl, opløsningsmidlet afdampes, og det derved fremkomne faste produkt vaskes med ethylacetat og bringes derefter i suspension i ethylacetat. Denne suspension behandles med natriumcarbonat, og den organiske fase vaskes med vand og bliver derefter tørret og inddampet. Man får 3,9 g fast produkt, som efter omkrystallisation af hexan giver 2,9 g (udbytte 44%) af det forventede produkt, smeltepunkt 89°C.

Analyse:

I NMR-spektret af produktet fra eksempel 2, udført ved 80 MHz i $CDCl_3$, iagttages følgende kemiske forskydninger (udtrykt i ppm):

0,70 (intensitet = 5), 1,37 (intensitet = 3),
2,50 og 2,80 (intensitet = 4), 3,58 (intensitet = 2),
6,80 (intensitet = 3), 7,35 og 7,70 (intensitet = 4).

De i tabel I angivne forbindelser med formlen I er fremstillet analogt med ovennævnte.

De omhandlede forbindelser med formlen I er terapeutisk anvendelige som immunostimulerende og immunofremmende midler. De er især indikerede (i) i cancer-immunoterapien, (ii) som stimuleringsmidler for den antivirale og antiinfektiøse resistens og (iii) til behandling af autoimmune sygdomme (især reumatoid polyartritis).

I det følgende er opsummeret de undersøgelser, som har været foretaget med de omhandlede forbindelser, især hvad angår A) stimulering af lymfocyter hos mus og B) toksicitet.

A) Stimulering af lymfocyter hos mus.

Lymfocyter (5 x 10^5 celler pr. gang) udvundet af milten af blodbeslægtede mus (DBA/2) inkuberes i 36 timer ved 37°C under en oxygenatmosfære med 5% CO_2 i et kulturmedium (RPMI 1640) indeholdende:

10 vægt% kalvefosterserum (100 µl)
10 µl af en opløsning af lectiner med 5 µg pr. ml fytohæmaglutinin (PHA) og 40 µg/ml kermesbær - Mitogen (PWM) og stoffet, der skal undersøges.

Aktiviteten bedømmes ved måling af radioaktiviteten fremkommet ved inkorporering i 24 timer af 2 µCi (dvs. 7,4 x 10^4 becquerels) tritieret thymidin i forhold til en kontrolkultur.

De fremkomne resultater er vist i nedenstående tabel II, hvor der er anført den optimale koncentration af forbindelserne i µg pr. ml, og hvor symbolerne +, ++ og +++ betyder:

+: Stimulation fra 0 til 50%.
++: Stimulation fra 50 til 100%.
+++: Stimulation over 100%.

B) Toksicitet.

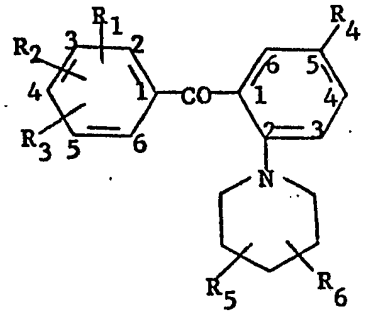
Toksiciteten (DL-50 og DL-0) er bestemt ad i.p.-vej på mus ved teknikken ifølge S.T.Litchfiels, beskrevet i J.Pharm.Exp.Ther. 96, 99 (1949). Resultaterne er samlet i nedenstående tabel III.

Desuden er forbindelsen fra eksempel 2 (kode-nr. 442) blevet undersøgt ved den forhalede hypersensibilitetsprøve, beskrevet af P.H.Lagrange m.fl., J.Exp.Med. 139 (1529-1539 (1974)). Man

har iagttaget, at i en enhedsdosis på 5 mg pr. kg pr. os administreret til mus tre dage før sensibiliseringen fører forbindelsen fra eksempel 2 til en formindskelse til halvdelen af den forhalede hypersensibilitet.

Posologien, som forudses til humanterapien for forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen, består i at administrere ad oral vej en daglig dosis på 0,05 mg pr. kg - 1 mg pr. kg af en forbindelse af formlen I i 7 dage - 3 måneder.

TABEL I.



Eks.	Kode-nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Smp. (°C)
1	399	4-Cl	H	H	NO_2		H	136
2	442	4-Cl	H	H	NH_2	4-CH_3	H	89
7	-	3-Cl	H	H	NH_2	4-CH_3	H	-
8	747	2-Cl	H	H	NH_2	4-CH_3	H	94
9	697	3-OCH_3	4-OCH_3	H	NH_2	4-CH_3	H	132
10	-	3-OCH_3	4-OH	H	NH_2	4-CH_3	H	-
11	-	3-OCH_3	4-OCH_3	5-OCH_3	NH_2	4-CH_3	H	-
12	635	4-Cl	H	H	NH_2	H	H	96
13	-	4-OH	H	H	NH_2	4-CH_3	H	-
14	695	4-Cl	H	H	NH_2	3-CH_3	H	50

(fortsættes)

DK 152668B

TABEL I (fortsat).

Eks.	Kode-nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Smp. (°C)
15	655	4-CH_3	H	H	NH_2	4-CH_3	H	78
16	659	2-CH_3	4-CH_3	H	NH_2	4-CH_3	H	90
17	660	4-F	H	H	NH_2	4-CH_3	H	116
18	-	4-CF_3	H	H	NH_2	4-CH_3	H	-
19	637	4-Cl	H	H	NH_2	3-CH_3	5-CH_3	103
20	647	4-Cl	H	H	NH_2	2-CH_3	H	92
23	746	4-OCH_3	H	H	NH_2	4-CH_3	H	64
27	592	H	H	H	NH_2	4-CH_3	H	108
28	698	3-Cl	4-Cl	H	NH_2	4-CH_3	H	94
29	727	3-CH_3	4-CH_3	5-CH_3	NH_2	4-CH_3	H	127
30	736	4-Br	H	H	NH_2	4-CH_3	H	105
31	757	4-Cl	H	H	NH_2	4-$C(CH_3)_3$	H	109

(fortsættes)

DK 152668B

TABEL I (fortsat).

Eks.	Kode-nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Smp. (°C)
32	-	4-Cl	H	H	NH_2	4-C_2H_5	H	92
33	-	4-Cl	H	H	NH_2	4-n-C_4H_9	H	103
34	-	4-Cl	H	H	NH_2	4-$CH_2C_6H_5$	H	109
35	-	4-Cl	H	H	NH_2	4-C_6H_5	H	144
36	-	4-Cl	H	H	NH_2	4-OH	H	71
37	-	2-Cl	4-Cl	H	NH_2	4-CH_3	H	117

Note:

a): Olie, n_D^{20} = 1,5950.

DK 152668B

TABEL II.

Stimulering in vitro af muselymfocyter.

Eks.	Kode-nr.	Optimal koncentration (µg/ml)	Stimulering
1	399	0,2	++
2	442	1	+++
8	747	0,2	+
9	697	0,4	+
12	635	0,2	+
14	695	1	++
15	655	5	++
16	659	1	++
17	660	1	+
19	637	1	++
20	647	1	+++
23	746	1	++
27	592	5	+
28	698	1,25	++
29	727	2,5	+

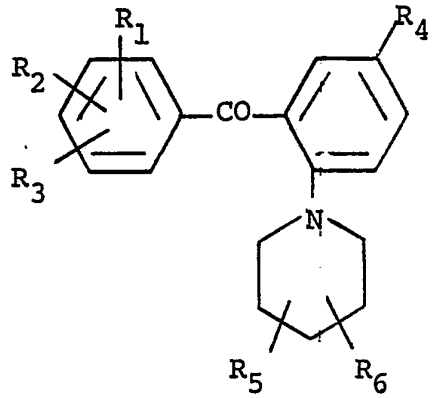
TABEL III.

Toksicitet.

Eks.	Kode-nr.	Toksicitet, i.p., mus (mg/kg)
1	399	DL-0 > 800
2	442	DL-50 = 1300
8	747	DL-0 > 800
9	697	DL-0 > 800
12	635	DL-0 > 800
15	655	DL-0 > 800
16	659	DL-50 = 750
17	660	DL-0 > 800
19	637	DL-0 > 800
20	647	DL-0 > 800
21	634	DL-50 = 1800
23	746	DL-0 > 800
27	592	DL-0 > 800
28	698	DL-0 > 800
29	727	DL-0 > 800
30	736	DL-0 > 800
31	757	DL-0 > 800

P a t e n t k r a v.

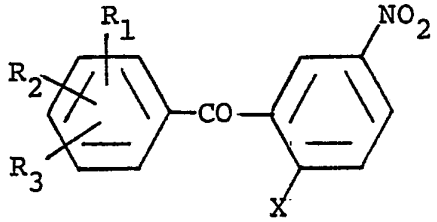
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(1-piperidinyl)-benzophenonderivater med den almene formel



(I)

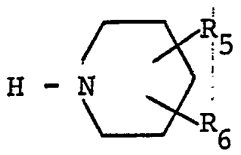
hvor R_1, R_2 og R_3, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en hydroxygruppe, CF_3, et halogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe eller en C_1 - C_4 alkoxygruppe, R_4 er en gruppe NO_2 eller en gruppe NH_2, R_5 og R_6, der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe, en gruppe OH, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, k e n d e t e g n e t ved, at

(i) man lader en 2-halogen-5-nitrobenzophenon med formlen



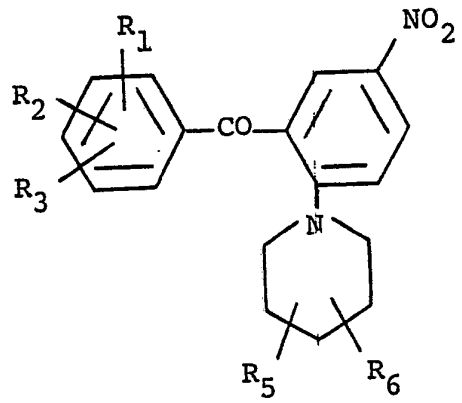
(II)

hvor R_1, R_2 og R_3 er som ovenfor defineret, og X er et halogenatom, fortrinsvis Cl eller F, reagere med en eventuelt substitueret piperidin med formlen



(III)

hvor R_5 og R_6 er som ovenfor defineret, til dannelse af en nitroforbindelse med formlen



(I_o)

og (ii) om nødvendigt, underkaster den således fremkomne forbindelse I_o en reduktion af nitrogruppen til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor $R_4 = NH_2$, og/eller om ønsket omdanner den fremstillede forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen i trin (i) udføres i et indifferent organisk opløsningsmiddel, især valgt blandt aromatiske hydrocarboner, ethere og alkoholer, i nærværelse af en base i forholdet 1 mol af II til mindst 1,1 mol af III, ved en temperatur mellem 15°C og reaktionsmediets tilbagesvalingstemperatur.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen af nitrogruppen i trin (ii) udføres i et indifferent organisk opløsningsmiddel, især valgt blandt alkoholer og blandinger af alkohol og vand, i nærværelse af jern og en syre ved en temperatur mellem 15°C og reaktionsmediets tilbagesvalingstemperatur.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_4 er NH_2.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 = 4-Cl, R_4 = NO_2, R_5 = 4-CH_3, og R_2 = R_3 = R_6 = H.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 = 4-Cl, R_4 = NH_2, R_5 = 4-CH_3, og R_2 = R_3 = R_6 = H.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R = 4-Cl, R_4 = NH_2, R_5 = 3-CH_3, og R_2 = R_3 = R_6 = H.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 = 4-Cl, R_4 = NH_2, R_5 = 2-CH_3, og R_2 = R_3 = R_6 = H.