



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 295/08
A 61 K 31/495

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

627 750

⑪ Numéro de la demande: 663/78

⑫ Date de dépôt: 20.01.1978

⑬ Priorité(s): 21.01.1977 FR 77 01712
17.10.1977 FR 77 31164

⑭ Brevet délivré le: 29.01.1982

⑮ Fascicule du brevet
publié le: 29.01.1982

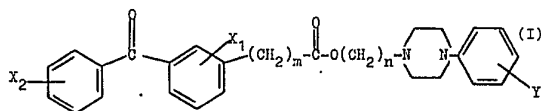
⑯ Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

⑰ Inventeur(s):
André Allais, Gagny (FR)
François Clemence, Paris (FR)
Roger Deraedt, Pavillons-sous-Bois (FR)

⑱ Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Dérivés de la benzophénone, procédé de préparation et compositions pharmaceutiques.

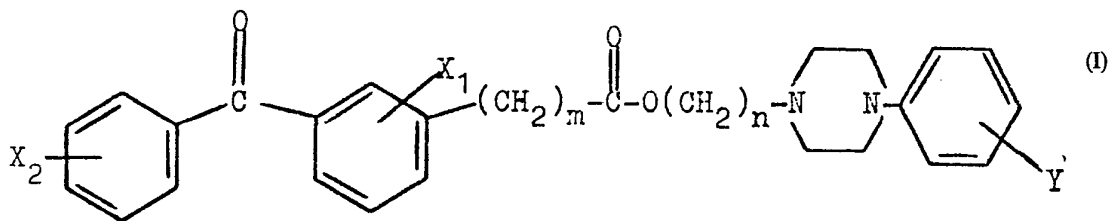
⑤⑦ Les composés répondent à la formule:



dans laquelle X₁ = H ou alcoyle en C₁-C₅, X₂ = H, halogène ou alcoxy en C₁-C₅, m = 1 à 10, n = 2 à 5, Y = H, halogène, CF₃, CF₃O, CF₃S, alcoyle en C₁-C₈ ou alcoxy en C₁-C₈. On les prépare par réaction de l'acide benzoyl benzène alcanoïque formant la partie gauche de la molécule ou d'un de ses dérivés fonctionnels, avec le phényl pipérazinyl alcool correspondant. Les composés exercent une action analgésique; ils peuvent être utilisés, notamment sous forme de leurs sels avec les acides, dans le traitement des algies, douleurs dentaires et migraines.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule:



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, X_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 10, n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 5, Y en position 2, 3 ou 4, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement trifluorométhyle, un groupement trifluorométhoxy, un groupement trifluorométhylthio, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ainsi que les sels d'addition de ces composés avec les acides.

2. Composés de formule I selon la revendication 1, pour lesquels X_2 représente un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

3. Composés de formule I selon la revendication 1, pour lesquels X_2 représente un atome d'halogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

4. Composés de formule I selon la revendication 3, pour lesquels X_2 représente un atome de chlore, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

5. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 4, pour lesquels X_1 représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

6. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 4, pour lesquels X_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

7. Composés de formule I selon la revendication 6, pour lesquels X_1 représente le radical méthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

8. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 7, pour lesquels m représente le nombre 1.

9. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 8, pour lesquels n représente le nombre 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

10. Composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 9, pour lesquels Y représente un radical trifluorométhyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

11. 3-(4-Chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-acétate de 2-[4-(3-trifluorométhylphényl) 1-pipérazinyl]éthyle ainsi que ses sels d'addition avec les acides, en tant que composé selon la revendication 1.

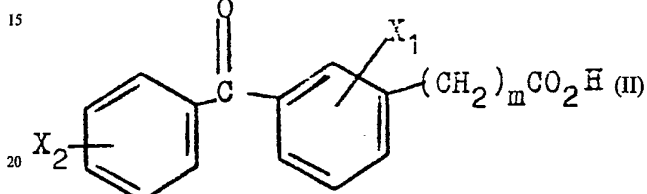
12. 3-(4-Chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides, en tant que composé selon la revendication 1.

13. 3-(4-Chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides, en tant que composé selon la revendication 1.

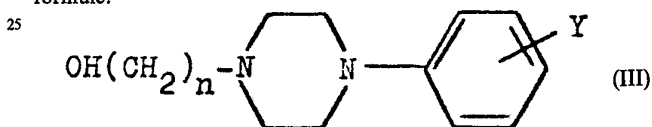
14. 3-(4-Chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-(4-chlorophényl) 1-pipérazinyl]éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides, en tant que composé selon la revendication 1.

15. Chlorhydrates des composés selon les revendications 11 à 14.

16. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule:

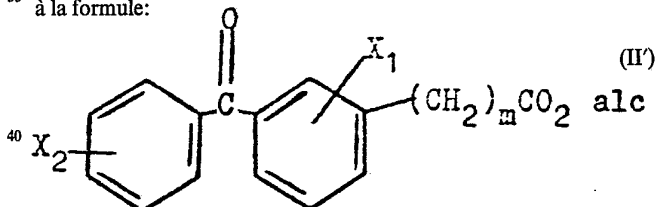


dans laquelle X_1 , X_2 et m ont la même signification que dans la revendication 1, ou l'un de ses dérivés fonctionnels, avec un alcool de formule:



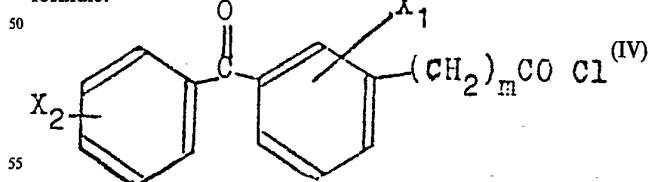
dans laquelle n et Y ont la même signification que dans la revendication 1, pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un ester d'alcoyle de l'acide de formule II, répondant à la formule:



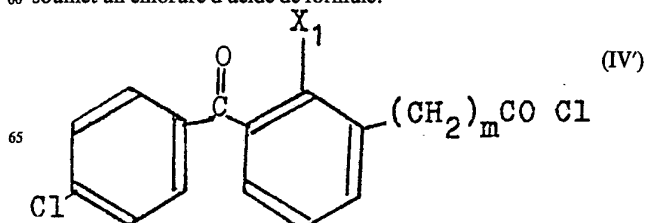
dans laquelle X_1 , X_2 et m ont la même signification que dans la revendication 1 et alc représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un chlorure de l'acide de formule II, répondant à la formule:

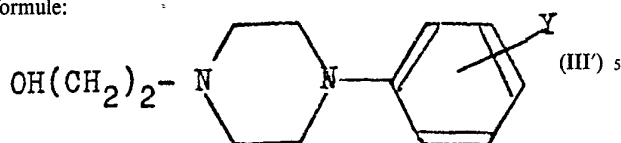


dans laquelle X_1 , X_2 et m ont la même signification que dans la revendication 1.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'on soumet un chlorure d'acide de formule:



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et m le nombre 1 ou le nombre 5, à l'action d'un alcool de formule:



dans laquelle Y représente soit un atome de chlore en position para, ou un radical trifluorométhyle en position méta si X_1 représente un atome d'hydrogène et m représente le nombre 1, soit un radical trifluorométhyle en position méta, si X_1 représente un radical méthyle et m représente le nombre 5, pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

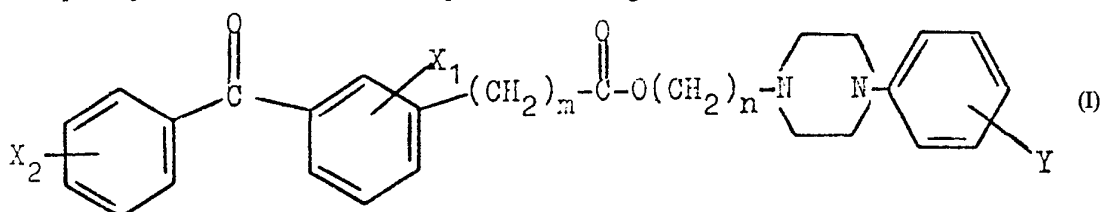
20. Composition pharmaceutique renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés de formule I selon la revendication 1, ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles.

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés de formule I selon l'une des revendications 2 à 11.

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés de formule I selon l'une des revendications 13 à 15.

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 renfermant, à titre de principe actif, le composé de la revendication 12 ou l'un au moins de ses sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles.

L'invention a pour objet les nouveaux dérivés de la benzophénone de formule générale I:



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, X_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, m représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 10, n représente un nombre entier pouvant varier de 2 à 5, Y en position 2, 3 ou 4, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement trifluorométhyle, un groupement trifluorométhoxy, un groupement trifluorométhylthio, un radical alcoyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ainsi que les sels d'addition de ces composés avec les acides.

Dans la formule I, les substituants X_1 et X_2 peuvent être en position quelconque sur le noyau benzénique.

Lorsque X_1 ou Y représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence d'un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque X_2 ou Y représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de chlore ou de fluor.

Lorsque X_2 ou Y représente un radical alcoxy, il s'agit de préférence du radical méthoxy ou éthoxy, m représente de préférence le nombre 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, n représente de préférence le nombre 2, 3 ou 4.

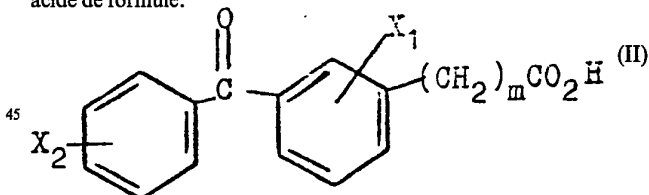
Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer ceux formés avec les acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique, ou des acides sulfoniques, tels que l'acide méthanesulfonique ou l'acide paratoluène sulfonique.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer ceux pour lesquels X_2 représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels X_2 représente un atome d'halogène, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, et notamment ceux pour lesquels X_2 représente un atome de chlore, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels X_1 représente un atome d'hydrogène ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ceux pour lesquels X_1 représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et notamment ceux pour lesquels X_1 représente le radical méthyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides. On peut également citer les composés de formule I pour lesquels m représente le nombre 1, ceux pour lesquels n représente le nombre 2 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides, ainsi que ceux pour lesquels Y représente un radical trifluorométhyle ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

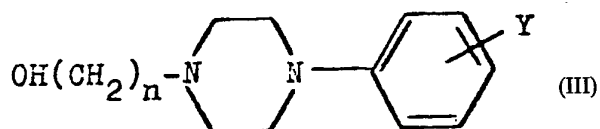
Parmi les composés de l'invention, on peut citer tout particulièrement:

- le 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-acétate de 2-[4-(3-trifluorométhylphényl) 1-pipérazinyl]éthyle,
- le 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle,
- le 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle,
- le 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-(4-chlorophényl) 1-pipérazinyl]éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et notamment leurs chlorhydrates.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide de formule:

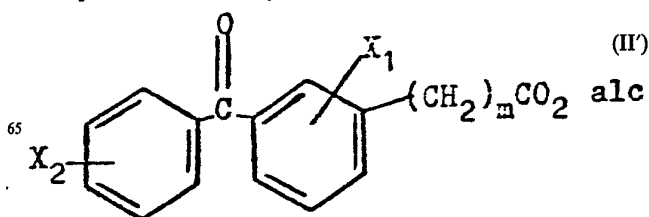


dans laquelle X_1 , X_2 et m ont la même signification que précédemment, ou l'un de ses dérivés fonctionnels, avec un alcool de formule:



dans laquelle n et Y conservent la même signification que précédemment, pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Le procédé tel que défini ci-dessus peut être notamment exécuté au départ d'un ester d'alcoyle de l'acide de formule II, de formule:

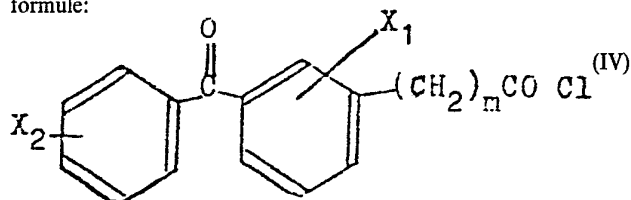


dans laquelle X_1 , X_2 et m sont définis comme ci-dessus et alc représente un radical alcoyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone.

Dans un mode de réalisation préféré de ce procédé, la réaction de transestérification entre les composés de formules II' et III est effectuée en présence d'un agent alcalin, tel un hydrure, comme par exemple l'hydrure de sodium, tel un amidure comme par exemple l'amidure de sodium ou de potassium ou tel un alcoolate alcalin comme par exemple l'éthylate de sodium.

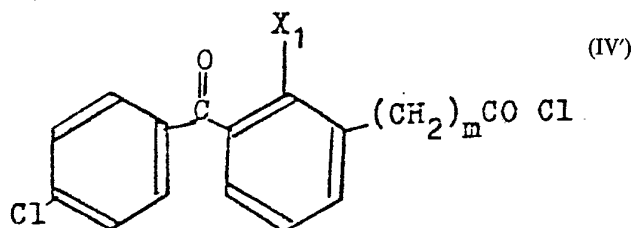
La réaction a lieu de préférence au sein d'un solvant organique à une température comprise entre 50 et 200°C.

Egalement, le procédé tel que défini ci-dessus peut être notamment exécuté au départ d'un chlorure de l'acide de formule II, de formule:



dans laquelle X_1 , X_2 et m ont la même signification que précédemment.

Ainsi, l'invention a notamment pour objet un procédé selon lequel on soumet un chlorure d'acide de formule:



dans laquelle X_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et m le nombre 1 ou le nombre 5, à l'action d'un alcool de formule:



dans laquelle Y représente:

- soit un atome de chlore en position para ou un radical trifluorométhyle en position méta, si X_1 représente un atome d'hydrogène et m représente le nombre 1,
- soit un radical trifluorométhyle en position méta, si X_1 représente un radical méthyle et m représente le nombre 5 pour obtenir le composé de formule I correspondant que l'on soumet, le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

Les composés de formule II, II', IV ou IV', utilisés comme produits de départ sont, en général, connus. Ils peuvent être préparés, par exemple, selon le procédé indiqué dans le brevet français N° 2085638.

Les composés de formule III ou III' utilisés comme produits de départ sont également connus. Ils peuvent être préparés selon le procédé indiqué dans le brevet français N° 2141526.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, et notamment une activité analgésique remarquable, tout en étant pratiquement dénués de toxicité, ce qui justifie leur utilisation en thérapeutique, à titre de médicaments.

Les médicaments de l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires et des migraines.

Parmi ces médicaments, on peut citer les composés de formule I dont les noms suivent:

- le 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-acétate de 2-[4-(3-trifluorométhylphényl) 1-pipérazinyl]éthyle,

- le 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-[4-(3-(trifluorométhyl)phényl) 1-pipérazinyl]éthyle,
- le 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-(4-chlorophényl) 1-pipérazinyl]éthyle, et plus particulièrement,
- le 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles et notamment leurs chlorhydrates.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif l'un au moins des composés de formule I tels que définis ci-dessus, ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides thérapeutiquement compatibles. Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs. La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause. Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 mg et 2 g de principe actif par jour, par voie orale.

Il va être donné maintenant des exemples de mise en œuvre de l'invention.

Exemple 1:

- 35 Chlorhydrate du 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-acétate de 2-[4-(3-trifluorométhylphényl) 1-pipérazinyl]éthyle.

On mélange 6 g de 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-acétate de méthyle, 100 cm³ de toluène anhydre et 7,1 g de (3-trifluorométhylphényl)pipérazinyléthanol. On porte le mélange réactionnel au reflux pendant 1 h avec recyclage du toluène après passage sur une colonne remplie de siliporite. On laisse tiédir, ajoute 100 mg d'une suspension huileuse d'hydrure de sodium à 50%, puis porte à nouveau au reflux dans les mêmes conditions que précédemment pendant 3 h.

45 On refroidit, ajoute quelques gouttes d'acide acétique, amène à sec sous pression réduite, reprend à l'éther anhydre, filtre l'insoluble, évapore l'éther à sec. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène qu'on lave abondamment à l'eau. On sèche la phase chlorométhylénique, évapore à sec, reprend la gomme dans de l'éther et précipite par de l'alcool chlorhydrique. On filtre, sèche en étuve. $F = 197^\circ\text{C}$.

Microanalyse pour $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: 581,47:

Calculé:	C 59,9	H 5,02	F 9,8	Cl 12,19	N 4,81%
55 Trouvé:	C 60,1	H 5,20	F 10,1	Cl 12,20	N 4,80%

Exemple 2:

- Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl]éthyle.

60 Stade A: Préparation du chlorure de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)]benzène-acétique.

On dissout 8,235 g d'acide [3-(4-chlorobenzoyl)]benzène-acétique dans 20 cm³ de chlorure de thionyle. On chauffe au reflux, chasse l'excès de réactif sous vide, dissout le résidu dans le benzène et distille à sec sous pression réduite. On dissout le résidu sec dans 50 cm³ de benzène anhydre, on obtient ainsi une solution que l'on utilise telle quelle dans le stade suivant.

Stade B: 3-(4-Chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

On dissout 8,22 g de 4-[3(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl-éthanol dans 80 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 4,57 cm³ de triéthylamine anhydre et introduit la solution préparée au stade A. On maintient le mélange réactionnel pendant 19 h à 20°C, filtre, dilue le filtrat avec 100 cm³ d'éther, lave à l'eau et sèche. On filtre, chasse les solvants et sèche sous pression réduite à 80°C la gomme résiduelle. On recueille 15,98 g de produit brut sous la forme d'une gomme brun clair.

Rf = 0,25; éluant benzène/acétate d'éthyle (7/3).

Stade C: Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

On dissout le produit au stade B dans 30 cm³ d'éthanol, agite et ajoute 4,28 cm³ d'une solution éthanolique anhydre 7N d'acide chlorhydrique. On ajoute de l'éther anhydre, laisse reposer une nuit en glacière, essore, lave à l'éther anhydre et sèche à 60°C sous pression réduite. On recueille 14,18 g du produit recherché sous forme brute, que l'on purifie en le lavant avec 100 cm³ d'eau à 20°C. On essore les cristaux obtenus, les lave et les sèche sous pression réduite à -100°C. On obtient ainsi le produit recherché fondant à 136°C.

Exemple 3:

Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

Stade A: Chlorure de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)] 2-méthylbenzène-hexanoïque.

En opérant comme à l'exemple 2, stade A, à partir de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)] 2-méthylbenzène-hexanoïque, on obtient le produit recherché.

Stade B: 3-(4-Chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

En opérant comme à l'exemple 2, stade B, à partir du chlorure de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)] 2-méthylbenzène-hexanoïque et du 4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyléthanol, on obtient le produit recherché.

Stade C: Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

En opérant comme à l'exemple 2, stade C, à partir du 3-(4-chlorobenzoyl) 2-méthylbenzène-hexanoate de 2-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle, on obtient le produit recherché fondant à 108°C.

Exemple 4:

Chlorhydrate de 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[4-(chloro)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

Stade A: Chlorure de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)]benzène-acétique.

On prépare ce produit comme il est indiqué au stade A de l'exemple 2.

Stade B: 3-(4-Chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[4-(chloro)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

En opérant comme à l'exemple 2, stade B, à partir du chlorure de l'acide [3-(4-chlorobenzoyl)]benzène-acétique et du

4-[4(chloro)phényl] 1-pipérazinyléthanol, on obtient le produit recherché Rf = 0,68, éluant benzène/acétate d'éthyle/triéthylamine (9/1/0,05).

Stade C: Chlorhydrate de 3-[4-chlorobenzoyl]benzène-acétate de 2-{4-[4-(chloro)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle.

En opérant comme au stade C de l'exemple 2, à partir du 3-(4-chlorobenzoyl)benzène-acétate de 2-{4-[4(chloro)phényl] 1-pipérazinyl}éthyle, on obtient le produit recherché fondant à 142°C.

Exemple 5:

Exemple de compositions pharmaceutiques.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

— produit de l'exemple 1 50 mg
— excipient q.s.p. un comprimé terminé à 350 mg
(détail de l'excipient: lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Exemple 6:

Exemple de compositions pharmaceutiques.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

— produit de l'exemple 2 50 mg
— excipient q.s.p. un comprimé terminé à 350 mg
(détail de l'excipient: lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).