

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 81 12745**

---

⑤4 Nouveaux dérivés de benzoyl-phényl-pipéridine, leur procédé de préparation et leur application, notamment en thérapeutique.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 211/14; A 61 K 31/445; C 07 D 295/10.

⑫② Date de dépôt ..... 29 juin 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 52 du 31-12-1982.

---

⑦① Déposant : Société anonyme dite : SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES (SORI), résidant en France.

⑦② Invention de : Bernard Majoie, François Bellamy, Pierre Dodey et Jacques Robin.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux dérivés de benzoyl-phényl-pipéridine, leur procédé de préparation et leur application notamment en thérapeutique.

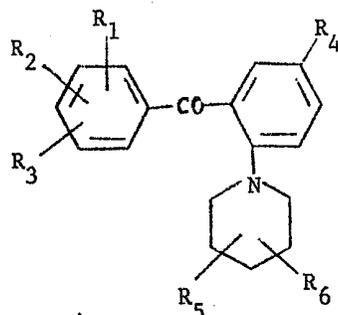
La présente invention concerne en tant que produits industriels nouveaux des dérivés appartenant à la famille des benzoyl-phényl-pipéridines, à savoir des dérivés de 2-pipéridinobenzophénone de formule I ci-après. Elle concerne également leur  
5 procédé de préparation et leur application en thérapeutique, notamment en tant qu'agents immunostimulants et immunoadjuvants.

On sait qu'un certain nombre de dérivés de benzoyl-phényl-pipéridine (qui ne répondent pas à la formule I ci-après) ont déjà été décrits. On connaît en particulier la [2-(1-pipéridinyl)-phényl]-(2-amino-5-chlorophényl)-méthanone des brevets  
10 français n° 1 375 300 et 1 403 939 en tant que produit intermédiaire de synthèse dans la préparation de benzodiazépines, les [2-amino-5-(1-pipéridinyl)-phényl]-(phényl)-méthanone et [2-nitro-5-(1-pipéridinyl)-phényl]-(phényl)-méthanone du brevet français  
15 n° 1 350 325 en tant que produits intermédiaires de synthèse dans la préparation de benzodiazépines, les [3-amino-4-(1-pipéridinyl)-phényl]-(phényl)-méthanone et [3-nitro-4-(1-pipéridinyl)-phényl]-(phényl)-méthanone des brevets français n° 74-25 070 (publication n° 2 238 480) et n° 74-25 735 (publication n° 2 238 483) où ils  
20 ont été préconisés en tant qu'agents inhibiteurs de l'enzyme microsomale hépatique et agents antipyrétiques, et la [3,5-dinitro-2-(1-pipéridinyl)-phényl]-(phényl)-méthanone de l'article de LOUDON et al., J. Chem. Soc., 1954, pages 1134-1137.

On vient de trouver de façon surprenante que de nouveaux  
25 dérivés de benzoyl-phényl-pipéridine, qui sont structurellement différents des produits antérieurement connus, sont particulièrement intéressants en thérapeutique en raison de leurs propriétés immunologiques.

Selon l'invention, on préconise un nouveau dérivé de  
30 benzoyl-phényl-pipéridine qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par

(i) les 2-pipéridinobenzophénones répondant à la formule générale



(I)

5

dans laquelle

10  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ ; identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe hydroxy,  $CF_3$ , un halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkoxy inférieur ;

$R_4$  représente l'atome d'hydrogène, un halogène, un groupe  $NO_2$ , un groupe  $NR'R''$  [où  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur

15 ou un groupe  $CO_2R$  (où  $R$  représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe benzyle)] ;

$R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; et

(ii) leurs sels d'addition d'acide.

20 Par groupes alkyle inférieur et alkoxy inférieur, on entend ici un reste hydrocarboné, ramifié ou linéaire, contenant 1 à 4 atomes de carbone, comme par exemple les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, et les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutyloxy et tertibutyloxy.

25 Par atome d'halogène, on entend ici un atome de chlore, un atome de brome ou un atome de fluor.

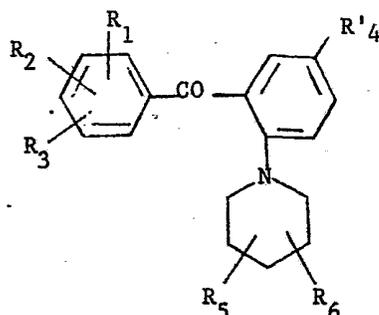
Par sels d'addition d'acide, on entend ici les sels d'addition obtenus par réaction d'une base libre de formule I avec un acide minéral ou organique. Parmi les acides qui conviennent

30 à cet effet, on peut notamment mentionner les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, fumarique, maléique, oxalique, citrique, tartrique, lactique, malique, benzoïque, succinique, phénylacétique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, paratoluènesulfonique.

Parmi les composés de formule I selon l'invention, les produits les plus intéressants sont ceux représentés par les formules I' et I'' ci-après, à savoir :

a) les 2-pipéridinobenzophénones de formule

5



I'

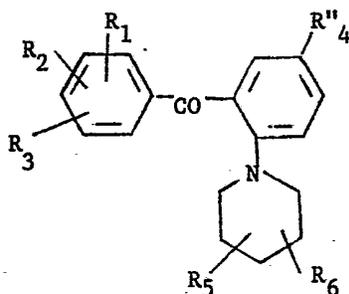
10

[dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ , alkyle en  $C_1-C_4$  ou alkoxy en  $C_1-C_4$  ;  $R'_4$  représente H, F, Cl, Br ou  $NR'R''$  où  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent chacun H, alkyle en  $C_1-C_4$  ou  $CO_2R$  (où R est alkyle en  $C_1-C_4$  ou benzyle) ;  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun H ou alkyle en  $C_1-C_4$ ] et leurs sels d'addition d'acide ; et

15

b) les 2-pipéridinobenzophénones de formule

20



(I'')

[ dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ , alkyle en  $C_1-C_4$  ou alkoxy en  $C_1-C_4$  ;  $R''_4$  représente H, F, Cl, Br,  $NO_2$  ou  $NR'R''$  (où  $R'$  et  $R''$  sont définis comme indiqué ci-dessus) ;  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun H ou alkyle en  $C_1-C_4$  ; et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R''_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont tels qu'au moins une des deux conditions A et B suivantes soit satisfaite :

30

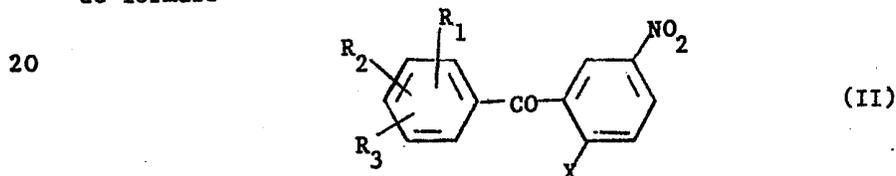
(A) un au moins des  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R''_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  est différent de H et

(B)  $R''_4$  est différent de  $\text{NO}_2$  quand  $R_1=R_2=R_3=R_5=R_6=\text{H}$ ] et leurs sels d'addition d'acide.

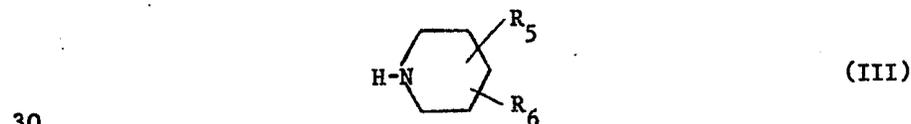
Parmi les produits intéressants de formule I qui ont été énoncés ci-dessus, les composés préférés sont ceux où  $R_4$  est différent de  $\text{NO}_2$  et représente avantageusement un groupe  $\text{NH}_2$ . On a en effet observé que, si à faible dose les dérivés nitro de formule I (où  $R_4=\text{NO}_2$ ) ont des effets immunostimulants, ils présentent à dose élevée des effets cytotoxiques indésirables. En revanche, on a constaté expérimentalement que les composés de formule I, où  $R_4$  est différent de  $\text{NO}_2$  et représente de façon avantageuse notamment le groupe  $\text{NH}_2$ , sont dépourvus desdits effets cytotoxiques.

Les composés de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé que l'on préconise selon l'invention est caractérisé en ce que

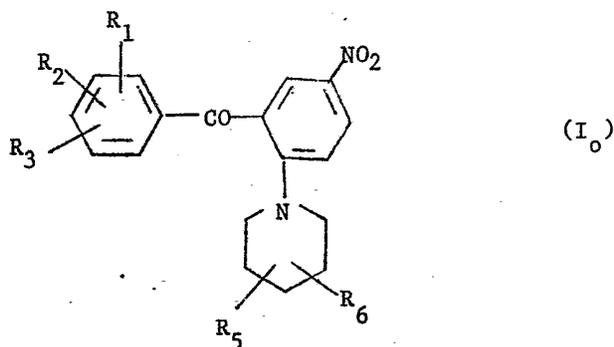
(i) on fait réagir une 2-halogéno-5-nitro-benzophénone de formule



[dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont définis comme ci-dessus et X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou F pour obtenir des rendements élevés)], avec une pipéridine éventuellement substituée de formule



(dans laquelle  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme indiqué ci-dessus), pour obtenir un composé nitro de formule



5

(ii) si nécessaire, on soumet le composé I<sub>0</sub>, ainsi obtenu, à une réaction de réduction du groupe nitro en groupe amino pour obtenir un composé amino de formule I où R<sub>4</sub>=NH<sub>2</sub>, puis, le cas échéant, on soumet ledit dérivé amino à une réaction de désamination, à une alkylation, ou à une réaction de transformation du groupe amino en groupe halogène.

La réaction de la 2-halogéno-5-nitro-benzophénone II avec la pipéridine III est de préférence effectuée dans un solvant inorganique tel que les hydrocarbures (notamment les hydrocarbures aromatiques), les éthers et les alcools, en présence d'une base minérale ou organique. En pratique, on fera réagir une mole de II avec au moins 1,1 mole de III à une température comprise entre 15°C et la température de reflux du milieu réactionnel.

La réduction du groupe nitro sera conduite dans un solvant organique, de préférence l'éthanol, en présence de fer et d'acide chlorhydrique concentré (HCl 5N-12N) et à une température comprise entre 15°C et le point d'ébullition du solvant.

La désamination sera réalisée par diazotation du groupe amino puis substitution du groupe diazonium par l'atome d'hydrogène en présence de cuivre, à une température comprise entre -20°C et +20°C, de préférence à 0°C.

Le groupe diazonium peut également être remplacé par un atome de chlore ou un atome de brome dans les conditions de la réaction de Sandmeyer.

Une amidification du groupe amino sera réalisée par réaction d'un composé de formule (I) où R<sub>4</sub>=NH<sub>2</sub> avec un chloroformate d'alkyle ou de benzyle dans un solvant organique, de préférence un hydrocarbure aromatique, comme par exemple le toluène, en présence

d'une base minérale, comme par exemple  $K_2CO_3$  et à une température comprise entre 0°C et le point d'ébullition du solvant, de préférence à température ambiante (15-20°C).

L'alkylation du groupe amino peut être réalisée par  
5 réaction avec un halogénure d'alkyle ou selon la réaction de Eschweiler-Clark dans le cas d'une méthylation.

On a consigné de façon non limitative dans le tableau I ci-après un certain nombre de composés de formule I qui ont été préparés selon les modalités opératoires susvisées.

10 Selon l'invention, on préconise enfin une composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels d'addition d'acide non toxiques, en tant que principe actif immunostimulant et immunoadjuvant.

15 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

#### PREPARATION I

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-nitrophényl]-(4-chlorophényl)-méthanone

20 (Exemple 1 ; n° de code : 399)

Un mélange de 0,07 mole (20,7 g) de 2,4'-dichloro-5-nitrobenzophénone, de 0,1 mole (11,4 ml) de 4-méthyl-pipéridine et de 10 g de  $K_2CO_3$  dans 100 ml d'éthanol anhydre est chauffé à reflux pendant 3 h. Après refroidissement du milieu réactionnel, le précipité obtenu  
25 est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 18 g (rendement = 71,7 %) du produit attendu. F = 136°C.

#### PREPARATION II

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-aminophényl]-(4-chlorophényl)-méthanone

(Exemple 2 ; n° de code : 442)

30 Un mélange de 0,02 mole (7,2 g) du produit obtenu selon la préparation I ci-dessus, 0,2 mole (11,2 g) de fer en poudre dans 80 ml du mélange éthanol-eau (90:10) v/v et 4 ml d'acide HCl 10N est porté à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, le filtrat est traité par l'acide HCl 10N, le  
35 solvant est évaporé et le produit solide ainsi obtenu est lavé à l'acétate d'éthyle, puis mis en suspension dans l'acétate d'éthyle.

Cette suspension est traitée au bicarbonate de sodium et la phase organique est lavée à l'eau puis séchée et évaporée. On obtient 3,9 g de produit solide qui donne, après recristallisation dans l'hexane, 2,9 g (rendement = 44 %) du produit attendu. F = 89°C.

5 PREPARATION III

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-(N-éthoxycarbonyl-amino)-phényl]-  
(4-chlorophényl)-méthanone

(Exemple 3 ; n° de code : 610)

10 Autre nomenclature : [3-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-méthyl-1-pipéridinyl)  
phényl]-carbamate d'éthyle

Sous atmosphère d'azote, un mélange de 0,01 mole (3,3 g) du produit obtenu selon la préparation I, de 1,4 g de  $K_2CO_3$  et de 0,1 mole (10,8 g) de chloroformate d'éthyle dans le toluène est agité à température ambiante pendant 15 h. Le milieu réactionnel est ensuite étendu à l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant puis recristallisation dans l'hexane, on obtient 2,9 g (rendement = 72 %) du produit attendu. F = 132°C.

20 PREPARATION IV

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-phényl]-phényl-méthanone

(Exemple 4 ; n° de code : 611)

On dissout 0,01 mole (3 g) de [2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-aminophényl]-phényl-méthanone (produit de l'exemple 27 ; n° de code 592) dans de l'éthanol. On refroidit à 0°C puis on ajoute successivement 10 ml d'acide sulfurique et 0,02 mole (1,4 g) de nitrite de sodium. On agite 1 h à 0°C puis on laisse revenir à température ambiante (15-20°C). On ajoute ensuite 0,65 g de cuivre activé et on chauffe le milieu réactionnel à 50°C pendant 1 h.

30 Après hydrolyse et neutralisation, on extrait au chlorure de méthylène puis on lave à l'eau. On sèche puis évapore le solvant. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1 g (rendement = 37 %) du produit attendu. F = 82°C.

PREPARATION V

35 [2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-méthylamino-phényl]-  
(4-chlorophényl)-méthanone

(Exemple 6 ; n° de code : 613)

On porte à reflux pendant 5 h un mélange de 0,01 mole

(4,8 g) du produit obtenu selon le procédé de la préparation VIII (exemple 26) dans de l'éthanol chlorhydrique (avec HCl 5N). On évapore l'éthanol, on rince le produit obtenu à l'acétate d'éthyle puis on hydrolyse. Après traitement par la soude, on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche puis évapore le solvant. Le produit obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : hexane-acé-  
 5 tone). On obtient 2,5 g (rendement = 70 %) du produit attendu.  
 F = 177°C.

#### PREPARATION VI

10 [2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-chlorophényl]-(4-chlorophényl)-méthanone  
 (Exemple 22 ; n° de code : 633)

On obtient le tétrafluoroborate du diazonium du produit de l'exemple 2 (préparé selon le procédé de la préparation II ci-dessus par réaction à 0°C avec du nitrite de sodium dans de l'acide  
 15 tétrafluoroborique. Puis 0,02 mole (8,6 g) de ce diazonium est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2,75 g de chlorure cuivrique dans le DMSO. On agite 30 min, filtre puis extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore le solvant. [Concurremment au produit attendu, il se forme le produit de l'exemple 21 (n° de  
 20 code 634 ; F 69°C)]. Après purification sur colonne de silice (éluant : benzène) du résidu d'évaporation, on obtient 3 g (rendement = 40 %) du produit attendu. F = 109°C.

#### PREPARATION VII

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-(N-benzyloxycarbonyl-amino)-phényl]-(4-chlorophényl)-méthanone (exemple 25)  
 25 Autre nomenclature : [3-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-phényl]-carbamate de benzyle

En procédant comme indiqué ci-dessus à la préparation III à partir de 0,02 mole (6,6 g) du produit de l'exemple 2 (obtenu selon  
 30 la préparation II) et de 17 g de chloroformate de benzyle, on obtient 6,6 g (rendement = 71 %) du produit attendu.

#### PREPARATION VIII

[2-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-5-(N-benzyloxycarbonyl-N-méthyl-amino)-phényl]-(4-chlorophényl)-méthanone (exemple 26)  
 35 Autre nomenclature : [3-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-méthyl-1-pipéridinyl)-phényl]-N-méthyl-carbamate de benzyle

Sous atmosphère d'azote et à 0°C, on agite pendant 30 min dans le THF 0,012 mole (0,3 g) d'hydrure de sodium et 0,012 mole

(5,5 g) du produit de l'exemple 25 (obtenu selon le procédé de la préparation VII). On additionne ensuite goutte à goutte 0,18 mole (2,6 g) d'iodure de méthyle dissous dans le THF. On laisse revenir à température ambiante (15-20°C) et continue à agiter pendant 15 h.

5 Après hydrolyse du milieu réactionnel, on extrait à l'acétate d'éthyle puis lave les phases organiques à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 5 g (rendement = 85 %) du produit attendu.

10 Les produits de formule I selon l'invention sont utiles en thérapeutique en tant qu'agents immunostimulants et immuno-adjuvants. Ils sont notamment indiqués (i) en immunothérapie cancéreuse, (ii) en tant que stimulants à la résistance antivirale et anti-infectieuse et (iii) dans le traitement des maladies auto-immunes (polyarthrites rhumatoïdes, en particulier).

15 On a résumé ci-après les essais qui ont été entrepris avec les produits selon l'invention, notamment en ce qui concerne (A) la stimulation des lymphocytes de souris et (B) la toxicité.

A - Stimulation des lymphocytes de souris

20 Des lymphocytes ( $5 \times 10^5$  cellules par mesure) extraits de la rate de souris consanguines (DBA/2) sont mis en incubation 36 h à 37°C sous atmosphère d'oxygène à 5 % de CO<sub>2</sub> dans un milieu de culture (RPMI 1640) contenant :

- 25 - 10 % (en poids) de sérum de veau foetal (100 µl par mesure)
- 10 µl d'une solution de lectines à raison de 5 µg/ml de phytohémagglutinine (PHA) et 40 µg/ml de Pokeweed Mitogen (PWM), et
- la substance à tester.

30 L'activité est évaluée par mesure de la radio-activité obtenue par incorporation en 24 h de 2 µCi (c'est-à-dire  $7,4 \times 10^4$  becquerels) de thymidine tritiée, par rapport à une culture témoin.

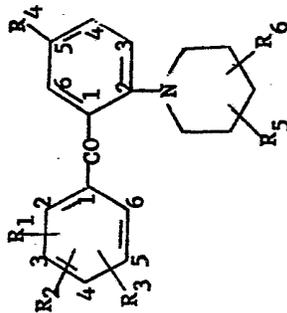
35 Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II ci-après où on donne la concentration optimale des produits en µg/ml, et où les symboles +, ++ et +++ signifient :

- + : stimulation de 0 à 50 %
- ++ : stimulation de 50 % à 100 %
- +++ : stimulation supérieure à 100 %.

B - Toxicité

5                    La toxicité (DL-50 et DL-0) a été déterminée par voie i.p. chez la souris selon la technique de S. T. Litchfield décrite dans J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99 (1949). Les résultats obtenus ont été consignés dans le tableau III ci-après.

TABLEAU I



Exemple	n° de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	F (°C)
1	399	4-Cl	H	H	NO <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	136
2	442	4-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	89
3	610	4-Cl	H	H	NHCO <sub>2</sub> Et	4-CH <sub>3</sub>	H	132
4	611	H	H	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	82
5	612	4-Cl	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	99,5
6	613	4-Cl	H	H	NHCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	117
7	-	3-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
8	-	2-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
9	-	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
10	-	3-OCH <sub>3</sub>	4-OH	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
11	-	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
12	635	4-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	96
13	-	4-OH	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
14	-	4-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	H	-

T A B L E A U I (suite)

Exemple	n° de code	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	F (°C)
15	-	4-CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
16	-	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
17	-	4-F	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
18	-	4-CF <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
19	637	4-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	103
20	-	4-Cl	H	H	NH <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	H	92
21	634	4-Cl	H	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	69
22	633	4-Cl	H	H	Cl	4-CH <sub>3</sub>	H	109
23	-	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
24	-	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	-
25	-	4-Cl	H	H	NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
26	-	4-Cl	H	H	N(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	-
27	592	H	H	H	NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	108

TABLEAU II

Stimulation in vitro des lymphocytes de souris.

Exemple	n° de code	Concentration optimale ( $\mu$ g/ml)	Stimulation
1	399	0,2	++
2	442	1	+++
3	610	0,2	++
6	613	0,2	+
19	637	1	++
22	633	1	+
27	592	5	+

TABLEAU III

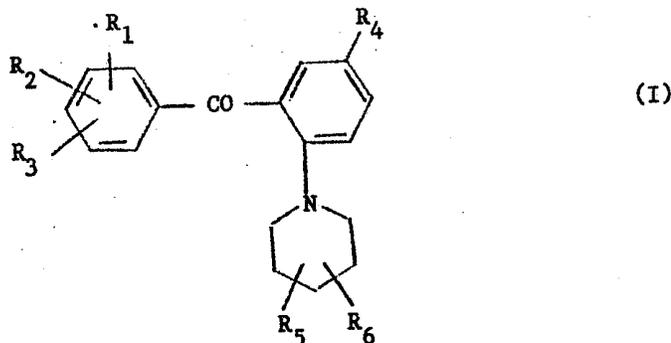
Toxicité

Exemple	n° de code	Toxicité i.p. souris (mg/kg)
1	399	DL-0 > 800
2	442	DL-50 = 1300
4	611	DL-0 > 800
5	612	DL-0 > 800
12	635	DL-0 > 800
19	637	DL-0 > 800
21	634	DL-50 = 1800
22	633	DL-50 = 1800
27	592	DL-0 > 800

## RE V E N D I C A T I O N S

1. Nouveau dérivé de benzoyl-phényl-pipéridine, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les 2-pipéridinobenzophénones répondant à la  
5 formule générale :



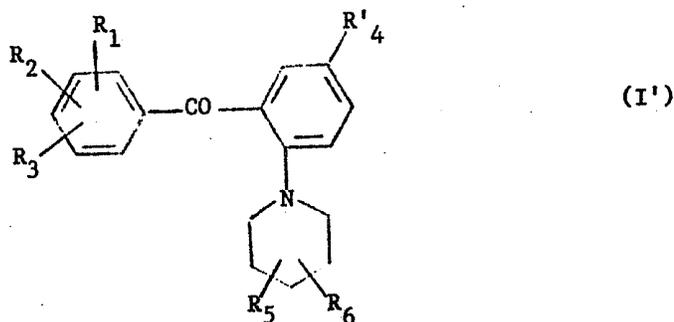
dans laquelle :

- 15 -  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe hydroxy,  $CF_3$ , un halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkoxy inférieur;
- $R_4$  représente l'atome d'hydrogène, un halogène, un groupe  $NO_2$ , un groupe  $NR'R''$  [où  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe  $CO_2R$  (où  $R$  représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe benzyle)];
- 20 -  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur; et

(ii) leurs sels d'addition d'acide.

2. Nouveau dérivé de benzoyl-phényl-pipéridine, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les 2-pipéridinobenzophénones répondant à la  
25 formule générale :



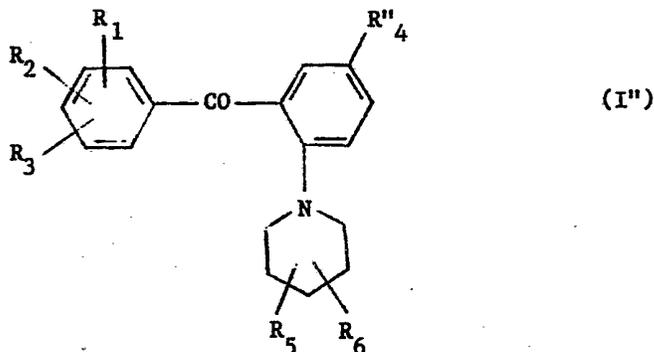
dans laquelle :

- $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun H, F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ , un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou alkoxy en  $C_1-C_4$ ;
  - $R'_4$  représente H, Cl, Br, F ou  $NR'R''$  [où  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou un groupe  $CO_2R$  (où R est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou un groupe benzyle)];
  - $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ; et
- (ii) leurs sels d'addition d'acide.

3. Nouveau dérivé de benzoyl-phényl-pipéridine, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les 2-pipéridinobenzophénones répondant à la formule générale :

15



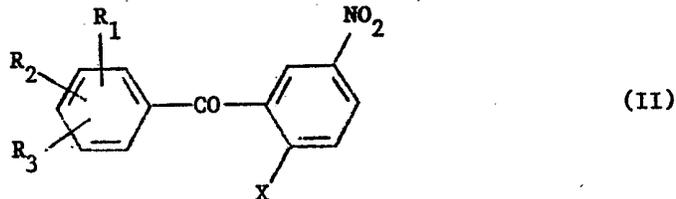
20

dans laquelle :

- $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun H, F, Cl, Br, OH,  $CF_3$ , un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou alkoxy en  $C_1-C_4$ ;
  - $R''_4$  représente H, Cl, Br, F,  $NO_2$  ou  $NR'R''$  [où  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent chacun H, un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou un groupe  $CO_2R$  (où R est un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou benzyle)];
  - $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent chacun H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , les groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R''_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  étant tels qu'au moins une des deux conditions (A) et (B) suivantes soit satisfaite : (A) au moins un des  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R''_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  est différent de H, et (B)  $R''_4$  est différent de  $NO_2$  quand  $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$ ; et
- (ii) leurs sels d'addition d'acide.

30

4. [2-(4-Méthyl-1-pipéridinyl)-5-nitrophényl]-(4-chlorophényl)-méthanone et ses sels d'addition d'acide.
5. [2-(4-Méthyl-1-pipéridinyl)-5-aminophényl]-(4-chlorophényl)-méthanone et ses sels d'addition d'acide.
- 5 6. [2-(4-Méthyl-1-pipéridinyl)-5-(N-éthoxycarbonyl-amino)-phényl]-(4-chlorophényl)-méthanone et ses sels d'addition d'acide.
7. [2-(4-Méthyl-1-pipéridinyl)-5-aminophényl]-phényl-méthanone et ses sels d'addition d'acide.
8. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle
- 10 renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de formule (I) selon la revendication 1 ou l'un de ses sels d'addition d'acide non toxique.
9. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement
- 15 acceptable, au moins un dérivé de formule (I') selon la revendication 2 ou l'un de ses sels d'addition d'acide non toxique.
10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
- (i) on fait réagir une 2-halogéno-5-nitro-benzophénone
- 20 de formule :



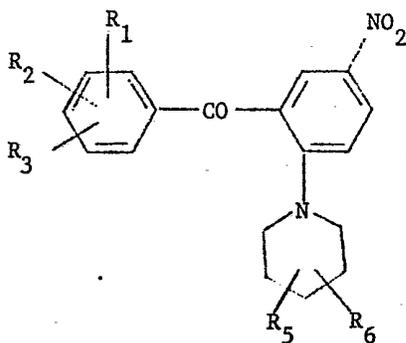
25

[dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont définis comme ci-dessus et X représente un atome d'halogène (de préférence Cl ou F)] avec une pipéridine éventuellement substituée de formule :



30

(dans laquelle  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme ci-dessus), pour obtenir un composé nitro de formule :



(Io)

5

(ii) si nécessaire, on soumet le composé Io, ainsi obtenu, à une réaction de réduction du groupe nitro en groupe amino pour obtenir un composé amino de formule (I) où  $R_4 = \text{NH}_2$ , puis, le cas échéant, on soumet ledit dérivé amino à une réaction de désamination, à une alkylation ou à une réaction de transformation du groupe amino en groupe halogène.