

Synthèses et activités psychotropes de 3,4-diarylpipéridines. Corrélation structure–activité et recherche d’une activité antihypertensive

S Petit^{1,4}, JP Nallet^{1,4}, M Guillard^{1,4}, J Dreux^{1*}, R Chermat^{2,4}, M Poncelet^{2,4}, C Bulach^{2,4},
P Simon^{2**}, C Fontaine³, M Barthelmebs³, JL Imbs³

¹Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Université Claude Bernard Lyon I, ESCIL,
43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex;

²Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière, 91, Bd de l’Hôpital, 75634 Paris Cedex 13;

³Institut de Pharmacologie, CNRS DO 589, Faculté de Médecine, 11, rue Humann, 67000 Strasbourg;

⁴Laboratoires Hoechst, Tour Roussel-Hoechst, 1, Terrasse Bellini, 92800 Puteaux, France

(Reçu le 13 juin 1989; accepté le 29 mai 1990)

Résumé — Des propriétés psychotropes intéressantes (psychostimulante et antidépressive) ont été mises en évidence dans une série de 3,4-diarylpipéridines. L’optimisation de ces propriétés a été obtenue par la méthode de relation structure–activité élaborée par Topliss. Une activité de type antidépresseur accompagnée d’un effet psychostimulant faible a été observée chez la souris et le rat dans le cas de la 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine de configuration *trans*. Les pipéridines de cette série possédant l’enchaînement de la dopamine ne présentent pas d’activité antihypertensive. Les synthèses, la détermination de la configuration relative, de la conformation et l’étude pharmacologique des 3,4-diarylpipéridines sont décrites.

Summary — **Synthesis and psychotropic activity of 3,4-diarylpiperidines. Structure–activity relationship and antihypertensive activity.** Interesting psychotropic properties (psychostimulant, anti-depressant) were shown for a series of 3,4-diarylpiperidines. Optimization of these properties was obtained by Topliss method for determining the structure–activity relationship. Anti-depressant activity with little psychostimulant effect was observed in Mice and Rats with the *trans* 4-(4-trifluoromethylphenyl)-3-phenyl piperidine. Antihypertensive activity was not found among dopamine chained piperidines. Synthesis, relative configuration and conformation, pharmacologic study of 3,4-diarylpiperidines are described.

3,4-diarylpiperidine / psychostimulant activity / antidepressant activity / antihypertensive activity / structure–activity relationship

Introduction

Dans une communication précédente [1], nous avons décrit la synthèse de 3,4-diarylpipéridin-2-ones **1** et leurs propriétés psychotropes. Les 3,4-diarylpipéridines **2** correspondantes pouvant être obtenues par une simple réduction des pipéridin-2-ones, il nous paraissait important de tester également leur activité pharmacologique.

Les premiers tests effectués sur les 3,4-diphénylpipéridines de référence *trans* **3a** et *cis* **3b** (X = Y = H), montrant une activité de type antidépresseur très



nette pour le composé *trans*, nous avons étudié l’influence de la configuration et des substituants sur l’activité pharmacologique de ces composés. Outre les effets antidépresseur et psychostimulant, nous avons également recherché une activité antihypertensive pour un groupe de pipéridines; ces molécules possèdent en effet l’enchaînement phényléthylamine que l’on trouve dans les catécholamines.

* Correspondance et tirés à part

** Adresse actuelle: SANOFI, 37, avenue Pierre 1^{er} de Serbie, 75008 Paris, France

Chimie

À partir des pipéridinones, différentes méthodes de réduction permettent de synthétiser les pipéridines. On peut effectuer la réaction soit avec le sodium divisé et l'alcool *n*-butylique [2-6], soit par traitement avec l'hydrure de lithium et d'aluminium ou des hydrures modifiés [7-14], soit avec le diborane ou le borohydrure de sodium accompagné de trifluorure de bore ou d'acide méthanesulfonique [15-19].

Nous avons utilisé l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther ou le dioxane, et le complexe diborane-tétrahydrofurane dans le tétrahydrofurane.

Les pipéridines synthétisées par réduction des 3,4-diarylpipéridin-2-ones précédemment décrites [1] sont isolées sous la forme base, chlorhydrate ou maléate (tableau I). La préparation des nouvelles pipéridin-2-ones et des pipéridines correspondantes signalées dans le tableau II a également été effectuée selon notre méthode de synthèse [1].

La synthèse des pipéridines comportant l'enchaînement de la dopamine a été réalisée selon la voie indiquée dans le schéma 1.

Les pipéridin-2-ones **24a** ou **24b** sont obtenues par traitement de **21a** ou **21b** avec le tribromure de bore. Les mauvais rendements de la synthèse des pipéridines **29a** et **29b** à partir de ces deux pipéridin-2-ones, nous ont conduit à réduire tout d'abord **24a** ou **24b**,

Tableau I.

SUBSTITUTION							
X	Y	Base	HCl	Maléate	Base	HCl	
H	H	3a	3c	3e	3b	3d	
4-Cl	H		4c		4b		
H	4-Cl	5a	5c	5e	5b		
3,4-Cl ₂	H	6a	6c			6d	
4-OCH ₃	H	7a	7c		7b	7d	
4-CH ₃	H	8a	8c			8d	
4-CF ₃	H		9c	9e	9b	9d	
3-CF ₃ , 4-Cl	H		10c				
2,4-Cl ₂	H			11e			
H	3,4-Cl ₂			13e			
H	4-CH ₃			14e			
H	4-OCH ₃			15e			

Tableau II.

Substituant							
		Th	E	T	C	T	C
3-Cl	16	19a	19b	22a	22b	26e**	
2,4-Cl ₂	17	20a	20b	23a		27e**	
3,4-(OCH ₃) ₂	18	21a	21b	24a	24b	28a*	28b*
3,4-(OH) ₂				25a	25b	29a***	29b***

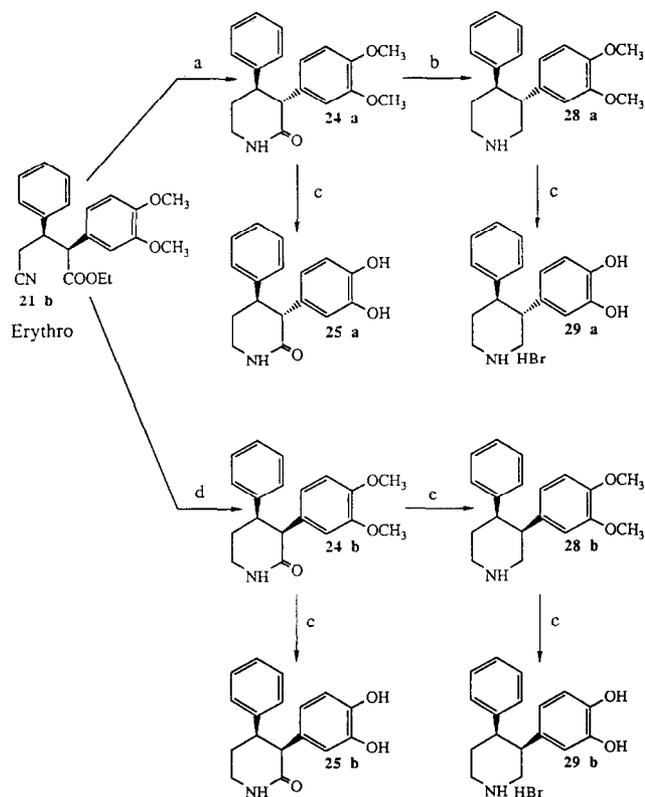


Schéma 1.

puis à déprotéger les pipéridines **28a** ou **28b** ainsi isolées, par le tribromure de bore. Les composés obtenus sont présentés dans le tableau II.

En ce qui concerne la synthèse des *N*-propylpipéridines, la réduction du nitrile γ -ester *thréo* **30a** puis la

cyclisation dans les conditions indiquées sur le schéma 2 conduisent au composé **31a**; la déprotection par le tribromure de bore permet d'obtenir l'isomère *trans* **32a**. L'autre isomère, **32b**, est obtenu de la même façon à partir du nitrile γ -ester *érythro* **30b**.

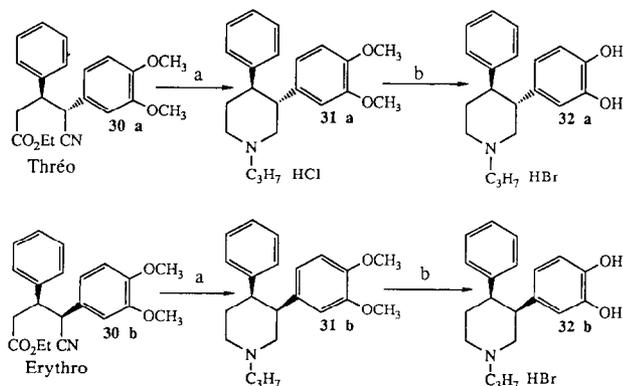


Schéma 2.

Configuration relative et conformation des 3,4-diarylpipéridines

La RMN du proton permet de déterminer la configuration relative et la conformation des 3,4-diarylpipéridines obtenues; on observe une rétention de la configuration des pipéridin-2-ones correspondantes. Pour les composés issus de pipéridin-2-ones dont les groupes aryles sont en position *trans*, la constante de couplage $J_{H_3-H_4}$ est de 11,9 Hz (disposition diaxiale des deux protons), ce qui place les deux groupes aromatiques en position équatoriale; la multiplicité des signaux, ainsi que les valeurs des constantes de couplage sont en accord avec la conformation chaise attendue (tableau IIIa).

Tableau IIIa.

Couplage	J (Hz)	Structure
H ₃ - H ₄	11,9	Trans
H ₂ - H ₃	11,9	
H _{2'} - H ₃	4	
H ₄ - H ₅	4	
H ₄ - H _{5'}	11,9	

Pour les composés obtenus à partir des pipéridin-2-ones ayant les groupes aryles en position *cis*, la constante de couplage $J_{H_3-H_4}$ est comprise entre 4 et 4,2 Hz (disposition axiale-équatoriale des deux protons). La conformation de ces pipéridines est établie par l'étude des constantes de couplage observées pour les protons mentionnés dans le tableau IIIb.

Tableau IIIb.

Couplage	J (Hz)	Structure
H ₃ - H ₄	4 - 4,2	Cis
H ₂ - H ₃	4	
H _{2'} - H ₃	3,1	
H ₄ - H ₅	4,2	
H ₄ - H _{5'}	11,9	

Ces valeurs impliquent une position axiale du groupe aryle porté par le carbone 3 et une position équatoriale du groupe aryle porté par le carbone 4. La conformation privilégiée des 3,4-diarylpipéridines *cis* est donc celle figurant dans le tableau IIIb, elle ne présente qu'une seule interaction de type 1-3 diaxiale.

En ce qui concerne les composés *N*-propylés, l'interprétation des spectres de RMN est rendue difficile par l'impossibilité de déterminer la valeur de la constante de couplage $J_{H_3-H_4}$; cependant, l'étude des autres constantes de couplage permet d'identifier ces composés et de définir leur configuration, en accord avec les déterminations effectuées dans ce domaine [17, 20].

Résultats et discussion

Évaluation psychopharmacologique

Après une observation globale du comportement de la souris en situation libre, et une évaluation de la toxicité entraînée par le composé, deux groupes de tests sont réalisés pour déterminer d'une part l'effet psychostimulant, d'autre part l'effet antidépresseur.

L'effet psychostimulant de chaque substance est d'abord noté au cours de l'observation des souris placées en situation libre; on constate une hyperexcitabilité et parfois des mouvements stéréotypés qui se trouvent confirmés par une hypermotilité mesurée en actimètre. De plus, un tel composé s'oppose au sommeil induit par une dose hypnotique de barbital.

Pour évaluer l'effet antidépresseur des substances, on recherche l'antagonisme de l'hypothermie induite par 3 réactifs pharmacologiques: la réserpine, l'apomorphine à forte dose (16 mg kg⁻¹, sc) et l'oxotrémorine, puis la potentialisation de la toxicité d'une dose infratoxique de yohimbine.

Afin d'optimiser l'activité observée avec les 3,4-diphénylpipéridines, nous avons utilisé, comme pour l'étude des pipéridin-2-ones, les méthodes de Topliss [21-23]. Les pipéridines ont été testées soit sous la forme base, quand elle est cristallisée, soit sous la forme chlorhydrate ou maléate.

Activités comparées au niveau des groupes phényles

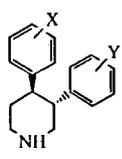
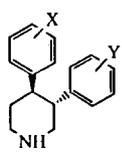
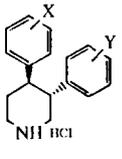
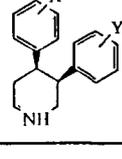
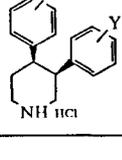
Pour déterminer sur quel groupe phényle doit être effectuée la substitution, nous avons synthétisé les composés ayant un chlore en position *para* soit sur le phényle en 3, soit sur le phényle en 4, conformément au premier plan Topliss [21]. Les résultats pharmacologiques établis sur les pipéridines **4c**, **5c**, **4b**, **5b**

montrent que la meilleure activité est obtenue avec les produits porteurs d'un chlore sur le phényle en 4; en effet les composés **4c** et **4b** administrés à des doses faibles ont inhibé les hypothermies entraînées chez la souris par la réserpine et l'apomorphine, traduisant ainsi une activité de type antidépresseur.

Application du deuxième plan Topliss

Le résultat précédent nous a conduit dans un premier temps à synthétiser les molécules substituées sur le phényle en 4 par les groupements 3,4-Cl₂; 4-OCH₃ et 4-CH₃, complétant ainsi la série de composés de référence prévus par le deuxième plan Topliss [23]. Les résultats pharmacologiques obtenus, présentés dans le tableau IV, font apparaître que les composés de configuration *trans* comparés à ceux de configuration *cis* sont plus actifs sur les différents tests évaluant l'activité antidépresseive. De plus, ces composés *cis* se révèlent généralement plus toxiques. On remarque que dans certains cas il existe des différences d'activité

Tableau IV.

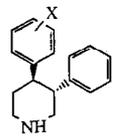
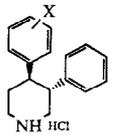
STRUCTURE				ACTIVITÉ							
	N°	X	Y	Toxicité	PSYCHOSTIMULANTE			ANTIDÉPRESSEIVE			
					Motilité	Stéréo.	Barb.	Réserp.	Apo. 16	Oxo.	Yoh.
	3 a	H	H	64	RAS	RAS	16	4	4	4	4
	6 a	3,4-Cl ₂	H	64	↗ 8	-	16	0,5	0,5	-	4
	8 a	4-CH ₃	H	256	RAS	RAS	16	16	16	4	16
	7 a*	4-OCH ₃	H	-	-	-	-	16	RAS	-	-
	5 a	H	4-Cl	256	RAS	-	RAS	8	16	-	RAS
	3 c	H	H	256	↘ 16	64	4	4	4	-	16
	4 c	4-Cl	H	64	↘ 4	16	RAS	1	1	0,5	1
	6 c	3,4-Cl ₂	H	256	↘ 8	4	2	1	0,5	0,25	1
	7 c	4-OCH ₃	H	256	RAS	RAS	64	16	1	16	16
	8 c	4-CH ₃	H	256	↘ 16	-	-	4	16	-	-
	5 c	H	4-Cl	256	RAS	-	32	4	16	-	16
	3 b	H	H	64	↘ 32	64	4	16	32	-	RAS
	4 b	4-Cl	H	256	RAS	RAS	4	4	2	16	16
	7 b	4-OCH ₃	H	64	RAS	-	-	RAS	RAS	-	-
	5 b	H	4-Cl	256	RAS	-	-	RAS	RAS	-	-
	3 d	H	H	16	RAS	-	-	RAS	RAS	-	-
	6 d	3,4-Cl ₂	H	64	RAS	-	RAS	4	4	-	RAS
	7 d	4-OCH ₃	H	64	RAS	-	-	RAS	RAS	-	-
	8 d	4-CH ₃	H	64	RAS	-	-	RAS	RAS	-	-

selon qu'une pipéridine est testée sous sa forme base ou chlorhydrate; par exemple, l'apparition de stéréotypies et d'une toxicité moindre du composé **3c** par rapport à **3a**.

Optimisation en série *trans* (phényle en 4)

Les molécules de la série *trans* substituées sur le phényle en 4 (bases et chlorhydrates) ont été classées par ordre d'activité décroissante; ce classement, basé principalement sur les antagonismes d'hypothermie induite par la réserpine et l'apomorphine, tient compte de la dissociation des effets psychostimulant et antidépresseur, ainsi que de la toxicité des composés (tableau V).

Tableau V.

STRUCTURE	N°	X	Classement
	6a	3,4-Cl ₂	1
	3a	H	2
	8a	4-CH ₃	3
	7a*	4-OCH ₃	4
	7c	4-OCH ₃	1
	6c	3,4-Cl ₂	2
	4c	4-Cl	3
	8c	4-CH ₃	4
	3c	H	5

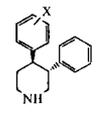
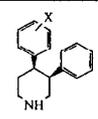
Dans le cas des pipéridines bases, on observe une dissociation au niveau de ces deux effets; bien que l'évaluation de l'activité du composé **7a** n'ait pu être faite avec précision, il semble que cette molécule soit la moins active de la série. Malgré l'absence de la pipéridine base substituée par un chlore en position 4, il est possible, selon Topliss, de déterminer l'influence (σ , π ou Es (encombrement stérique)) des substituants. En comparant notre classement aux différents classements envisagés par Topliss, on constate une dépendance + σ (effet électronique) qui nous conduit, comme ce fut le cas pour les pipéridin-2-ones, à la sélection des substituants 3-CF₃, 4-Cl; 3-CF₃, 4-NO₂; 4-CF₃; 2,4-Cl₂; 4-cyclo C₅H₉; 4-cyclo C₆H₁₁.

Dans le cas des chlorhydrates de pipéridines, la molécule présentant une activité antidépresseive dépourvue d'effet psychostimulant à des doses éloignées de la dose toxique, porte un groupement méthoxy en position 4 (**7c**). Parmi les classements proposés par Topliss, aucun n'envisage un composé méthoxylé en 4 ayant la meilleure activité; celle-ci résulte d'un facteur qui n'est pas pris en considération. Cette molécule fera donc l'objet d'une étude

ultérieure et nous ne considérerons que le classement des quatre autres composés. On constate une dépendance + π (lipophilie) qui nous conduit à la sélection des mêmes substituants que dans le cas d'une dépendance + σ .

Nous avons retenu, pour la poursuite du plan Topliss, les mêmes substituants que dans le cas des pipéridin-2-ones et préparé les pipéridines **9c**, **10c** et **11e** (tableau VI).

Tableau VI.

Structure	Forme	N°	X	Toxicité	Motilité	Réserp	Apo
	chlorhydrate	9c	4-CF ₃	256	16	1	4
	chlorhydrate	10c	3-CF ₃ ,4-Cl	64	16	2	1
	maléate	11e	2,4-Cl ₂	256	32	16	2
	maléate	9e	4-CF ₃	256	RAS	16	16
	base	9b	4-CF ₃	>256	32	32	16
	chlorhydrate	9d	4-CF ₃	256	RAS	32	32

Parmi les composés **9c**, **10c** et **11e** testés, le composé **9c**, faiblement toxique, présente une bonne activité antidépresseive, accompagnée d'une sédation révélée au cours de l'actimétrie. Une étude (tableau VII) comparant le composé **9c** à des antidépresseurs de référence, ainsi qu'à la 4-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans* **12** synthétisée antérieurement [1], le situe en bonne position [24].

Pour le composé **9c**, on peut évoquer quelques mécanismes d'action au travers des tests évaluant l'activité antidépresseive. En effet, l'antagonisme de

Tableau VII.

Substances	Motilité	Apomorphine		Réserp	Oxo	T.S.T	Yoh.
		1 mg.kg ⁻¹ s.c.	16 mg.kg ⁻¹ s.c.				
IMIPRAMINE	↘128	8	4	2	8	1-4	16
DESIPRAMINE	↘4	16	2	0,25	0,125	1-4	0,5
MIANSERINE	↘32	64	64	>32	32	8	8
NOMIFENSINE	↘4	2	2	8	16	0,25	4
VILOXAZINE	↘16	>32	8	4	4	8	8
12	↘32	2	1	1	4	4	2
9c	↘32	2	4	1	8	4	8

l'hypothermie induite par la réserpine, une forte dose d'apomorphine (16 mg kg⁻¹, sc) ou l'oxotrémorine semble dépendre d'un mécanisme β -adrénergique [25-27]. Un test comportemental tel que le test de suspension par la queue [28] (TST: *Tail Suspension Test*) réalisé chez la souris, indique une activité du composé **9c** à partir de 4 mg kg⁻¹ et semble révéler une activité α -adrénergique.

Il existe également une stimulation du système dopaminergique; en effet le composé **9c** entraîne un antagonisme de l'hypothermie entraînée par une faible dose d'apomorphine (1 mg kg⁻¹, sc)[27].

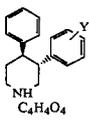
Ayant également préparé les composés **9b** et **9d**, on peut à nouveau constater une plus faible activité antidépressive des 3,4-diarylpiépéridines de configuration *cis* pour lesquelles l'activité apparaît seulement à partir de 16 mg kg⁻¹.

Des différences notables d'activité étant observées selon la forme base, chlorhydrate ou maléate des piépéridines testées, nous avons synthétisé le maléate de la piépéridine *trans* substituée par un CF₃ en position 4 sur le phényle en 4; ce composé (**9e**) (tableau VI) présente une activité antidépressive modérée, sans activité psychostimulante ou sédatrice; il ne présente pas d'intérêt particulier par rapport à **9c**.

Optimisation en série *trans* (phényle en 3)

Bien que l'activité due aux molécules substituées par un chlore sur le phényle en 3 soit moins intéressante (composés **4b**, **4c** comparés à **5b**, **5c**; tableau IV), nous avons préparé les composés **3e**, **5e**, **13e**, **14e** et **15e** de configuration *trans* cristallisés sous forme de maléates.

Tableau VIII.

Structure	N°	Y	Toxicité	Motilité	Réserp	Apo
	3e	H	256	↗ 64	4	1
	5e	4-Cl	256	↘ 64	64	4
	13e	3,4-Cl ₂	256	↘ 32	8	4
	14e	4-CH ₃	256	RAS	4	32
	15e	4-OCH ₃	256	↗ 32	32	32

Parmi les molécules de cette série, le composé **3e** est celui qui possède la meilleure activité antidépressive accompagnée toutefois d'un léger effet excitant. De plus, il présente une activité anti-sommeil, anxiolytique et anticonvulsivante à faibles doses, lui conférant ainsi un caractère original. Comparé à la piépéridine **3a** et à son chlorhydrate **3c**, le composé **3e** présente une activité antidépressive du même ordre, avec l'avantage d'une moindre toxicité (256 mg kg⁻¹)

et d'une hypermotilité apparaissant seulement à forte dose.

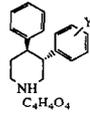
Parmi les cinq maléates obtenus (**3e**, **5e**, **13e**, **14e** et **15e**) nous retrouvons une activité antidépressive constante accompagnée soit d'une excitabilité, soit d'une sédation; nous avons donc établi deux classements des composés; le premier tient compte du caractère « pur » de l'effet antidépresseur, le second intègre la composante sédatrice accompagnant l'effet antidépresseur, privilégiant ainsi la spécificité de cet effet (tableau IX).

Tableau IX.

Classement	N°1		N°2	
	Y	Composé	Y	Composé
1	H	3e	3,4-Cl ₂	13e
2	3,4-Cl ₂	13e	4-Cl	5e
3	4-Cl	5e	H	3e
4	4-CH ₃	14e	4-CH ₃	14e
5	4-OCH ₃	15e	4-OCH ₃	15e

Par comparaison avec les différents classements de Topliss, nous remarquons que l'activité antidépressive maximale, dans le premier classement, est de dépendance Es, alors que le classement tenant compte de l'effet sédatif montre une dépendance + σ (effet électronique). Afin d'explorer les deux zones concernées, nous avons préparé le composé chloré en position 3 sur le phényle en 3 (**26e**) pour répondre à la dépendance Es et le produit 2,4-dichloré **27e** pour la dépendance + σ . Les résultats pharmacologiques obtenus sont rassemblés dans le tableau X.

Tableau X.

Structure	N°	Y	Toxicité	Motilité	Réserp	Apo
	26e	3-Cl	>256	↗ 64	16	4
	27e	2,4-Cl ₂	256	RAS	RAS	RAS

Le paramètre le plus représentatif semble être Es puisque **26e** présente un profil assez proche de celui de **3e**, le plus actif de la série; on observe cependant une moins bonne dissociation des deux effets. Quant au composé **27e**, les résultats excluent la voie de la spécificité maximale, puisque l'activité antidépressive est entièrement perdue. Compte-tenu de ces résultats, nous n'avons pas exploré davantage cette série.

Recherche d'agonistes des récepteurs de la dopamine

En substituant le phényle en position 3 des 3,4-diphénylpipéridines par deux groupements hydroxyles convenablement positionnés, on obtient une molécule comportant le motif de la dopamine.

D'autre part, l'activité dopaminomimétique peut être influencée par un substituant sur l'azote; ainsi, le groupe *N*-propyle, à la différence d'autres groupes alkyles, agirait de façon spécifique sur un site hydrophobe placé près de la zone de fixation de l'azote [29, 30]. Nous avons donc étudié les activités des molécules présentées dans le tableau XI.

Il apparaît que seul **24a** possède une action vasodilatatrice intéressante. Ayant également testé **9c** (produit ayant une forte activité antidépressive) et **9d**, on constate que ces molécules possèdent une action vasodilatatrice; toutefois, ces activités n'étant pas suffisamment intenses, nous n'avons pas poursuivi cette étude. Testées en vue de déterminer leurs activités psychotropes, ces molécules n'ont pas présenté d'action spécifique.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en tube capillaire (appareil Büchi). Les spectres IR ont été réalisés en

Tableau XI.

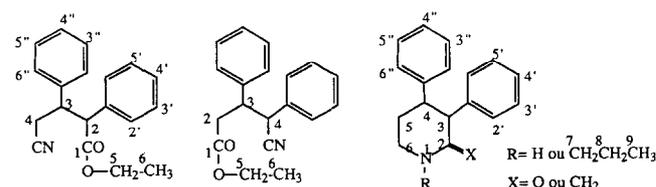
Structure	Config. des deux groupes aromat.	N°	X	Y	R	Vasotonnicité						
						In vitro ^a		In vivo				
						Rénale Eff	Dose(mg/kg) Int	Rénale Eff	Iliaque Int			
	Trans	24a	H	3,4-(OCH ₃) ₂	H	nt	100 p.o.	Vd	2	Vc	1	
	"	25a	H	3,4-(OH) ₂	H	nt	100 p.o.	O		O		
	Cis	24b	H	3,4-(OCH ₃) ₂	H	nt	100 p.o.	Vd	1	Vc	1	
	"	25b	H	3,4-(OH) ₂	H	nt	100 p.o.	Vd	1	Vc	2	
	Trans	31c	H	3,4-(OCH ₃) ₂	n-Pr	O	1 i.v. + RSP	Vc	1	O		
	"	32a	H	3,4-(OH) ₂	n-Pr	Vd	1 i.v. + RSP	O		O		
	"	9c	CF ₃ -4	H	H	Vd ^b	2	1 p.o.	Vd	2	O	
	Cis	29b	H	3,4-(OH) ₂	H	O	1 i.v. + RSP	O		O		
	"	31b	H	3,4-(OCH ₃) ₂	n-Pr	Vc	2	0,7 i.v. + RSP	O		Vc	1
	"	32b	H	3,4-(OH) ₂	n-Pr	O	0,3 i.v. + RSP	Vd	1	O		
	"	9d	CF ₃ -4	H	H	Vd ^b	2	1 p.o.	Vd	2	O	

film pour les liquides et en dispersion (KBr) pour les solides (Perkin Elmer 257). Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Bruker (80 MHz), HA 100 (100 MHz), Bruker (200 MHz), Cameca (350 MHz). Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Varian MAT CH5 (70 eV) ou VG 70-70 (ionisation chimique). Les résultats des analyses signalés par des symboles d'élément sont compris entre ± 0,4% des valeurs théoriques.

La pureté ou les dosages des composés ont été déterminés par CPG analytique (colonne Apiezon M) ou par CLHP analytique (colonne Partisil 10 µm de 20 cm).

Les chlorhydrates ou maléates de pipéridines sont synthétisés de la façon suivante: on solubilise la pipéridine base dans l'éther, le dichlorométhane ou un mélange de ces deux solvants et l'on fait soit barboter du chlorure d'hydrogène, soit couler goutte à goutte une solution d'acide maléique dans l'éther; le sel de pipéridine correspondant est filtré sur verre fritté avant d'être recristallisé et séché.

Les numérotations utilisées pour l'analyse par RMN sont les suivantes:



Les pipéridines ont été préparées selon 3 méthodes.

Méthode A

La pipéridin-2-one, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le dioxane anhydre sont agités sous atmosphère d'azote. Après un chauffage à reflux, on hydrolyse entre 0 et -5°C puis on ajoute du dichlorométhane pour homogénéiser le milieu. On évapore les solvants et on extrait le résidu au dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau et l'on sèche sur sulfate de sodium.

Méthode B

À température ambiante, on agite sous atmosphère d'azote une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther anhydre; on introduit la pipéridin-2-one solide par petites portions. Après un temps de réaction variable, on hydrolyse et on procède comme pour la méthode A.

Méthode C

On agite à -5°C sous atmosphère d'argon une solution de pipéridin-2-one dans le tétrahydrofurane. On additionne lentement la solution de borane dans le tétrahydrofurane puis on porte 2 h 30 à reflux. Après hydrolyse à 0°C avec une solution d'HCl 6 N, on agite encore 15 min avant d'évaporer les solvants. Le résidu, repris avec du dichlorométhane, est traité avec NaOH concentré. La phase organique, lavée à l'eau jusqu'à neutralité est séchée sur sulfate de sodium.

3,4-Diphénylpipéridine trans **3a**

Méthode A. 5 g (0,02 mol) de 3,4-diphénylpipéridin-2-one trans, 3,5 g (0,092 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 120 ml de dioxane. 45 min de chauffage à reflux.

On obtient une huile visqueuse qui cristallise dans l'éther. On récupère 3 g (Rdt = 63%) du composé hygroscopique **3a**. F = 117°C (litt [2] 115-116°C). IR: ν_{NH} = 3340 cm⁻¹. Anal

$C_{17}H_{19}N$, 0,2 mol H_2O (C, H, N). Spectre de masse: $m/z = 237$ (M^{+} , 100). RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 7,16-7$ (m, 10H, Ar); 3,24 (dm, 2H, $J = 11,9$ Hz, H_{2e} , H_{6e}); 2,98–2,76 (m, 4H, H_{4a} , H_{3a} , H_{6a} , H_{2a}); 1,95 (m, 1H, NH); 1,92 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{5e}); 1,8 (dq, 1H, $J = 11,9, 11,9, 11,9, 4$ Hz, H_{5a}).

Chlorhydrate de 3,4-diphénylpipéridine trans 3c
F (CH_2Cl_2) = 234–235°C (litt [2]: huile).

Maléate de 3,4-diphénylpipéridine trans 3e
F (C_2H_5OH) = 158–159°C. Anal $C_{21}H_{23}NO_4$ (C, H, N).

3,4-Diphénylpipéridine cis 3b

Méthode B. 9 g (0,035 mol) de 3,4-diphénylpipéridin-2-one *cis*, 6,5 g (0,017 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 220 ml d'éther. 30 min de réaction. On obtient un composé visqueux qui cristallise du mélange éther/hexane 80/20. On récupère 6 g (Rdt = 70%) du produit **3b**. F = 83–84°C (litt: 83–84°C) IR: $\nu_{NH} = 3320$ cm^{-1} . Anal $C_{17}H_{19}N$ (C, H, N). Spectre de masse: $m/z = 237$ (M^{+} , 100). RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 7,30-6,75$ (m, 10H, Ar); 3,41 (dd, 1H, $J = 3,1, 11,9$ Hz, H_{2e}); 3,37 (dt, 1H, $J = 3,8, 3,8, 11,2$ Hz, H_{6e}); 3,27 (dd, 1H, $J = 4,2, 11,9$ Hz, H_{2a}); 3,16 (dt, 1H, $J = 4,2, 4,2, 11,9$ Hz, H_{4a}); 3,05 (m, 1H, H_{3e}); 2,92 (dt, 1H, $J = 11,2, 11,2, 2,9$ Hz, H_{6a}); 2,17 (dddd, 1H, $J = 3,8, 11,2, 11,9, 13,1$ Hz, H_{5a}); 1,66 (dddd, 1H, $J = 2,9, 3,8, 4,2, 13,1$ Hz, H_{5e}); 1,5 (m, 1H, NH).

Chlorhydrate de 3,4-diphénylpipéridine cis 3d
F (CH_3OH) = 196–198°C (litt [2] 197–199°C).

4-(4-Chlorophényl)-3-phénylpipéridine cis 4b

Méthode B. 2 g (0,007 mol) de 4-(4-chlorophényl)-3-phénylpipéridin-2-one *cis*, 1 g (0,026 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 30 ml d'éther. 30 min de réaction. L'huile obtenue cristallise du mélange éther/hexane 60/40. On obtient 1,2 g (Rdt = 63%) du composé hygroscopique **4b**. F = 63–65°C. Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 36); 271 (M^{+} , 100). RMN (80 MHz; C_6D_6): $\delta = 7,6-7,3$ (m, 9H, Ar); 3,1 (m, 2H, H_{2e} et H_{6e}); 2,92 (m, 2H, H_{2a} et H_{4a}); 2,72 (m, 1H, H_{3e}); 2,48 (dt, 1H, $J = 3,8, 11,9, 11,9$ Hz, H_{6a}); 1,95 (dq, 1H, $J = 3,8, 11,9, 11,9$ Hz, H_{5a}); 1,26 dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{5e}); 1 (m, 1H, NH).

Chlorhydrate de 4-(4-chlorophényl)-3-phénylpipéridine trans 4c

Méthode A. 2 g (0,007 mol) de 4-(4-chlorophényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 0,8 g (0,021 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 30 ml de dioxanne. 1 h de chauffage à reflux. Le composé visqueux obtenu ne peut être cristallisé que sous forme de chlorhydrate. On obtient 1,77 g (Rdt = 88%) de pipéridine **4c**. F (C_2H_5OH) = 289–291°C. IR: $\nu_{NH_2^+} =$ larges bandes entre 2930 et 2770 cm^{-1} . Anal $C_{17}H_{19}Cl_2N$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 36); 271 (M^{+} , 100). RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 10$ (m, 2H, NH_2); 7,25–6,97 (m, 9H, Ar); 3,75 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{6e}); 3,66 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{2e}); 3,54 (dt, 1H, $J = 4-11,9, 11,9$ Hz, H_{3a}); 3,18 (m, 2H, H_{2a} et H_{6a}); 2,98 (dt, 1H, $J = 4, 11,9, 11,9$ Hz, H_{4a}); 2,48 (dq, 1H, $J = 3,8, 11,9, 11,9$ Hz, H_{5a}); 2,14 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{5e}).

3-(4-Chlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 5a

Méthode A. 1,2 g (0,004 mol) de 3-(4-chlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans*, 0,4 g (0,01 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 20 ml de dioxanne. 1 h 30 de chauffage à reflux. L'huile visqueuse obtenue est chromatographiée (silice Kieselgel 60 230–400 Mesch ASTM. Eluant: acétate d'éthyle/

méthanol 60/40) et fournit 1,05 g (Rdt = 92%) d'un produit solide qui n'a pu être recristallisé. F = 55–58°C. IR: $\nu_{NH} = 3320$ cm^{-1} . Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 6); 271 (M^{+} , 100).

Chlorhydrate de 3-(4-chlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 5c
Composé isolé sous forme d'une mousse solidifiée blanche; il n'a pu être recristallisé.

Maléate de 3-(4-chlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 5e

F (C_2H_5OH) = 198–200°C. IR: $\nu_{NH_2^+} = 2690$ et 1615 cm^{-1} . Anal $C_{21}H_{22}ClNO_4$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 35); 271 (M^{+} , 100). RMN (350 MHz; Pyridine): $\delta = 7,3-7,08$ (m, 9H, Ar); 6,68 (s, 2H, Ac maléique); 3,95–3,74 (m, 3H, H_{2e} , H_{6e} , H_{3a}); 3,51 (t, 1H, $J = 12,2$ Hz, H_{2a}); 3,47 (t, 1H, $J = 12,2$ Hz, H_{6a}); 3,32 (dt, 1H, $J = 12,2, 12,2, 2,6$ Hz, H_{4a}); 2,45 (ddd, 1H, $J = 14, 12,8, 12,2$ Hz, H_{5a}); 2,14 (d, 1H, $J = 14$ Hz, H_{5e}).

3-(4-Chlorophényl)-4-phénylpipéridine cis 5b

Méthode B. 5 g (0,017 mol) de 3-(4-chlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one *cis*, 3 g (0,079 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 100 ml d'éther. 30 min de réaction. On récupère une poudre qui est recristallisée dans le mélange éther/hexane 60/40 et fournit 2,6 g (Rdt = 55%) de composé **5b**. F = 125–126°C. IR: $\nu_{NH} = 3320$ cm^{-1} . Anal $C_{17}H_{18}ClN$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 36); 271 (M^{+} , 100). RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 7,3-6,75$ (m, 9H, Ar); 3,35 (m, 2H, H_{2e} et H_{6e}); 3,27 (dd, 1H, $J = 11,9-4$ Hz, H_{2a}); 3,14 (dt, 1H, $J = 11,9, 4,2, 4,2$ Hz, H_{4a}); 3,02 (m, 1H, H_{3e}); 2,91 (dt, 1H, $J = 11,9, 11,9, 4,2$ Hz, H_{6a}); 2,1 (d, 1H, $J = 11,9, 11,9, 11,9, 4$ Hz, H_{5a}); 1,98 (s, 1H, NH); 1,66 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{5e}).

4-(3,4-Dichlorophényl)-3-phénylpipéridine trans 6a

Méthode A. 2 g (0,006 mol) de 4-(3,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 0,8 g (0,021 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 40 ml de dioxanne. 2 h 30 de chauffage à reflux. La pipéridine obtenue est cristallisée sous forme de chlorhydrate. On en traite une partie par NH_3 gazeux et on récupère la pipéridine **6a**. F = 68°C. RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 7,24-6,96$ (m, 7H, Ar); 6,88 (dd, 1H, $J = 7, 1,8$ Hz, H_{6e}); 3,3 (m, 2H, H_{2e} et H_{6e}); 3,08–2,8 (m, 5H, H_{1a} , H_{3a} , H_{6a} , H_{2a} et NH); 1,93 (dm, 1H, $J = 11,9$ Hz, H_{5e}); 1,83 (dq, 1H, $J = 11,9, 11,9, 11,9, 4$ Hz, H_{5a}).

Chlorhydrate de 4-(3,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridine trans 6c

On obtient 0,9 g de composé **6c** (Rdt = 42%). F (C_2H_5OH) = 265°C. IR: $\nu_{NH_2^+} = 2770$ cm^{-1} . Anal $C_{17}H_{18}Cl_3N$ (C, H, N). Spectre de masse: $m/z = 309$ (M^{+} , 9); 307 (M^{+} , 39); 305 (M^{+} , 69); 57 (100).

Chlorhydrate de 4-(3,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridine cis 6d

Méthode B. 2 g (0,006 mol) de 4-(3,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridin-2-one *cis*, 1 g (0,026 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 40 ml d'éther. 30 min de réaction. On isole un composé visqueux qui ne peut être cristallisé que sous forme de chlorhydrate. On obtient 0,85 g (Rdt = 40%) de pipéridine **6d**. F (C_2H_5OH) = 194–195°C. IR: $\nu_{NH_2^+} = 2940$ cm^{-1} . Anal $C_{17}H_{18}Cl_3N$ (C, H, N). Spectre de masse: $m/z = 309$ (M^{+} , 10); 307 (M^{+} , 54); 305 (M^{+} , 80), 57 (100). RMN (350 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 10$ (m, 2H, NH_2); 7,2 (m, 4H, Ar); 6,92 (m, 3H, Ar); 6,7 (dd, 1H, $J = 7, 2$ Hz, H_{6e}); 3,75 (dd, 1H, $J = 9,8, 5$ Hz, H_{2e}); 3,66–3,36 (m, 5H, H_{6e} , H_{2a} , H_{4a} , H_{3e} , H_{6a}); 2,54 (dq, 1H, $J = 10,6, 10,6, 10,6, 4,2$ Hz, H_{5a}); 2,32 (ddm, 1H, $J = 10,6, 4,2$ Hz, H_{5e}).

4-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylpipéridine cis **7b**

Méthode B. 2 g (0,007 mol) de 4-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *cis*, 1 g (0,026 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 60 ml d'éther. 1 h de réaction. Le composé visqueux obtenu est chromatographié (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM. Eluant: acétate d'éthyle/méthanol 60/40). On récupère 1,42 g (Rdt = 75%) du composé cristallisé **7b**. F = 69–70°C. IR: ν_{NH} = 3330 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$, 0,16 mol H_2O (C, H, N). Spectre de masse: m/z = 267 (M^{++} , 77); 104 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 7,24 (m, 2H, Ar); 7,08 (m, 3H, Ar); 6,75 (d, 2H, J = 7 Hz, $\text{H}_{2'}$ et $\text{H}_{6'}$); 6,65 (d, 2H, J = 7 Hz, $\text{H}_{3'}$ et $\text{H}_{5'}$); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 3,39 (dd, 1H, J = 11,9, 3,1 Hz, H_{2e}); 3,36 (dt, 1H, J = 11,4, 3,8, 3,8 Hz, H_{6e}); 3,24 (dd, 1H, J = 11,9, 4 Hz, H_{2a}); 3,12 (dt, 1H, J = 11,9, 4,2, 4,2 Hz, H_{4a}); 3,03 (m, 1H, H_{3e}); 2,9 (dt, 1H, J = 11,4, 11,4, 3,4 Hz, H_{6a}); 2,11 (m, 1H, H_{5a}); 1,95 (s, 1H, NH); 1,63 (dddd, 1H, J = 13,1, 11,9, 11,4, 4,2 Hz, H_{5e}).

Chlorhydrate de 4-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpipéridine cis **7d**
F ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 203–204°C.

Chlorhydrate de 4-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpipéridine trans **7c**

Méthode A. 2 g (0,007 mol) de 4-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 0,8 g (0,021 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 30 ml de dioxanne. 1 h de chauffage à reflux. Le composé pâteux **7a** obtenu ne peut être cristallisé que sous forme de chlorhydrate. On obtient, après recristallisation dans un mélange éther/éthanol 60/40, 1,36 g de pipéridine **7c** (Rdt = 62%). F = 218–220°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2750 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}$, 0,6 mol H_2O (C, H, Cl, N). Spectre de masse: m/z = 267 (M^+ , 78); 104 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 9,95 (m, 2H, NH_2); 7,2–6,9 (m, 5H, Ar); 7,14 (d, 2H), J = 7 Hz, $\text{H}_{2'}$ et $\text{H}_{6'}$); 6,68 (d, 2H, J = 7 Hz, $\text{H}_{3'}$ et $\text{H}_{5'}$); 3,75–3,58 (m, 2H, H_{2e} et H_{6e}); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,5 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{3a}); 3,15 (m, 2H, H_{2a} et H_{6a}); 2,92 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{4a}); 2,45 (qm, 1H, J = 11,9, 11,9, 11,9 Hz, H_{5a}); 2,1 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{5e}).

4-(4-Méthylphényl)-3-phénylpipéridine trans **8a**

Méthode A. 7,5 g (0,028 mol) de 4-(4-méthylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 3,2 g (0,084 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 100 ml de dioxanne. 1 h de chauffage à reflux. Le composé obtenu est recristallisé du mélange éther/hexane/chlorure de méthylène (60/30/10). On récupère 5,1 g (Rdt = 72%) de pipéridine **8a**. F = 90–93°C. IR: ν_{NH} = 3340 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$, 0,22 mol H_2O (C, H, N). Spectre de masse: m/z = 251 (M^{++} , 100). RMN (200 MHz; C_6D_6): δ = 7,2–6,8 (m, 9H, Ar); 3,1 (dd, 1H, J = 12, 2,3 Hz, H_{2e}); 2,96 (dt, 1H, J = 10, 4, 4 Hz, H_{6e}); 2,88–2,49 (m, 4H, H_{2a} , H_{3a} , H_{4a} , H_{6a}); 1,97 (s, 3H, CH_3); 1,73 (m, 1H, H_{5e}); 1,7 (dq, 1H, J = 13, 13, 13, 4 Hz, H_{5a}); 1,3 (m, 1H, NH).

Chlorhydrate de 4-(4-méthylphényl)-3-phénylpipéridine trans **8c**

F (CH_2Cl_2) = 253–254°C.

4-(4-Méthylphényl)-3-phénylpipéridine cis **8b**

Méthode B. 8 g (0,03 mol) de 4-(4-méthylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *cis*, 4,5 g (0,118 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 140 ml d'éther. 1 h de réaction. On obtient 5,23 g (Rdt = 69%) de pipéridine **8b**. F = 55–57°C. IR: ν_{NH} = 3320 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ (C, H, N). Spectre de masse: m/z = 251 (M^{++} , 100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 7,3–6,6 (m, 9H, Ar); 3,4 (dd, 1H, J = 11,9, 3,1 Hz, H_{2e}); 3,37 (dt, 1H, J = 11,4, 3,8, 3,8 Hz, H_{6e}); 3,25 (dd, 1H, J = 11,9, 4 Hz, H_{2a}); 3,14 (dt,

1H, J = 11,9, 4,2, 4,2 Hz, H_{4a}); 3,06 (m, 1H, H_{3e}); 2,92 (dt, 1H, J = 11,4, 11,4, 3,8 Hz, H_{6a}); 2,24 (s, 3H, CH_3); 2,14 (m, 1H, H_{5a}); 1,9 (m, 1H, NH); 1,67 (ddm, 1H, J = 13,1, 4,2 Hz, H_{5e}).

Chlorhydrate de 4-(4-méthylphényl)-3-phénylpipéridine cis **8d**
F (CH_2Cl_2 /hexane) = 227–230°C.

4-(4-Trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine cis **9b**

Méthode B. 5 g (0,015 mol) de 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *cis*, 2,5 g (0,065 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 80 ml d'éther. 4 h de réaction. La pipéridine est cristallisée sous forme de chlorhydrate. On traite une partie par NH_3 et on récupère le composé **9b**. F = 80,5–81,5°C. IR: ν_{NH} = 3320 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}$ (C, H, F, N).

Chlorhydrate de 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine cis **9d**

On obtient, après recristallisation du mélange éthanol/hexane 65/35, 3,4 g (Rdt = 63%) du composé **9d**. F = 176–178°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2780 et 2920 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}$ (C, H, Cl, F, N). Spectre de masse: m/z = 305 (M^{++} , 100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 10,08–9,90 (m, 2H, NH_2); 7,38 (d, 2H, J = 7 Hz, $\text{H}_{2'}$ et $\text{H}_{5'}$); 7,16 (m, 3H, Ar); 7 (d, 2H, J = 7 Hz, $\text{H}_{2'}$ et $\text{H}_{6'}$); 6,92 (m, 2H, Ar); 3,8 (dd, 1H, J = 10, 5 Hz, H_{2e}); 3,7, 3,42 (m, 5H, H_{2a} , H_{3e} , H_{4a} , H_{6e} , H_{6a}); 2,57 (m, 1H, H_{5a}); 2,36 (m, 1H, H_{5e}).

Chlorhydrate de 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine trans **9c**

Méthode A. 5 g (0,015 mol) de 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 1,5 g (0,039 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 60 ml de dioxanne. 45 min de chauffage à reflux. L'huile obtenue est chromatographiée (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM. Eluant: acétate d'éthyle/méthanol 60/40) et fournit 3,3 g (Rdt = 69%) de pipéridine qui a été isolée sous forme de chlorhydrate. On obtient 3,6 g (Rdt = 67%) de **9c** sous forme d'une mousse solidifiée. Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}$, 0,44 mol H_2O (C, H, N, Cl). Spectre de masse: m/z = 305 (M^{++} , 44); 57 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 8,26 (m, 2H, NH_2); 7,46–6,96 (m, 9H, Ar); 3,74 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{6e}); 3,65 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{2e}); 3,47 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{3a}); 3,17 (m, 2H, H_{2a} , H_{6a}); 3,06 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{4a}); 2,48 (dq, 1H, J = 11,9, 11,9, 11,9, 3,8 Hz, H_{5a}); 2,11 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{5e}).

Maléate de 4-(4-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine trans **9e**

F (Acétate d'éthyle) = 147°C.

Chlorhydrate de 4-(4-chloro,3-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridine trans **10c**

Méthode C. 6 g (0,017 mol) de 4-(4-chloro,3-trifluorométhylphényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 15 ml (0,03 mol) de borane 2 M dans le tétrahydrofurane et 70 ml de tétrahydrofurane. L'huile obtenue est chromatographiée (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM. Eluant: acétate d'éthyle/méthanol 60/40). On récupère 4,4 g de pipéridine que l'on transforme en son chlorhydrate. On obtient 4,34 g (Rdt = 68%) d'une mousse blanche solidifiée. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2770 et 2930 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}$, 0,9 mol H_2O (C, H, Cl, F, N). Spectre de masse: m/z = 341 (M^{++} , 13); 339 (M^{++} , 41); 44 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): δ = 9,9 (m, 2H, NH_2); 7,36–6,9 (m, 8H, Ar); 3,74 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{6e}); 3,64 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{2e}); 3,54 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{3a}); 3,18 (m, 2H, H_{2a} , H_{6a}); 3,05 (dt, 1H, J = 11,9, 11,9, 4 Hz, H_{4a}); 2,48 (dq, 1H, J = 11,9, 11,9, 11,9, 3,8 Hz, H_{5a}); 2,11 (dm, 1H, J = 11,9 Hz, H_{5e}).

Maléate de 4-(2,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridine trans 11e
Méthode C. 3,1 g (0,0096 mol) de 4-(2,4-dichlorophényl)-3-phénylpipéridin-2-one *trans*, 7,5 ml (0,015 mol) de solution 2,1 M de borane dans le tétrahydrofurane et 20 ml de tétrahydrofurane. L'huile récupérée est solubilisée dans l'éther et la pipéridine cristallisée sous forme de maléate. On recrystallise les 2,9 g obtenus dans le propanol-2 et on isole 1,9 g (Rdt = 46%) de composé **11e**. F = 137–139°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2700 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (C, H, Cl, N).

Maléate de 3-(3,4-dichlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 13e
Méthode C. 6 g (0,0187 mol) de 3-(3,4-dichlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans*, 14,2 ml (0,031 mol) de solution 2,2 M de borane dans le tétrahydrofurane et 35 ml de tétrahydrofurane. On isole 2,85 g de composé **13e** (Rdt = 36%). F (éther/éthanol, 2/1) = 162–164°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2700 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: m/z = 309 (M^+ , 12); 307 (M^+ , 61); 305 (M^+ , 91); 57 (100). RMN (350 MHz; pyridine): δ = 7,33 (m, 2H, Ar); 7,12 (m, 5H, Ar); 7,09 (m, 1H, Ar); 6,68 (s, 2H, Ac maléique); 3,95 (dm, 1H, J = 12,8 Hz, H_{2c}); 3,91–3,79 (m, 2H, H_{6c} , H_{3a}); 3,53 (dd, 1H, J = 12,8, 12,2 Hz, H_{2a}); 3,47 (ddm, 1H, J = 12,6, 13,4 Hz, H_{6a}); 3,35 (ddm, 1H, J = 11,6, 11 Hz, H_{4a}); 2,45 (dddd, 1H, J = 14, 13,4, 11,6, 3 Hz, H_{5a}); 2,15 (dm, 1H, J = 14 Hz, H_{5c}).

Maléate de 3-(4-méthylphényl)-4-phénylpipéridine trans 14e
Méthode C. 5 g (0,0188 mol) de 3-(4-méthylphényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans*, 23,5 ml (0,039 mol) de solution 1,35 M de borane dans le tétrahydrofurane et 30 ml de tétrahydrofurane. On isole 2,15 g de composé **14e** (Rdt = 54%). F ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 154–156°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2700 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (C, H, N). Spectre de masse: m/z = 251 (M^+ , 100). RMN (350 MHz; pyridine): δ = 12,3 (m, 1H, Ac maléique) = 7,34 (m, 2H, Ar); 7,3–7,1 (m, 4H, Ar); 7,04 (m, 1H, H_{4c}); 6,94 (d, 2H, J = 8 Hz, H_3); 6,68 (s, 2H, Ac maléique); 3,93–3,8 (m, 2H, H_{6c} , H_{3a}); 3,77 (dm, 1H, J = 11,6 Hz, H_{2c}); 3,5 (t, 1H, J = 11,6 Hz, H_{2a}); 3,47 (m, 1H, H_{6a}); 3,44 (ddd, 1H, J = 12,2, 11,6, 2,5 Hz, H_{4a}); 2,44 (dddm, 1H, J = 13,4, 12,8, 12,2 Hz, H_{5a}); 2,13 (dm, 1H, J = 13,4 Hz, H_{5c}); 2,01 (s, 3H, CH_3).

Maléate de 3-(4-méthoxyphényl)-4-phénylpipéridine trans 15e
Méthode C. 4,4 g (0,0156 mol) de 3-(4-méthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans*, 11,85 ml (0,026 mol) de solution 2,2 M de borane dans le tétrahydrofurane et 35 ml de tétrahydrofurane. On isole 2,35 g de composé **15e** (Rdt = 39%). F ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 144–145°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+}$ = 2700 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (C, H, N). Spectre de masse: m/z = 267 (M^+ , 100). RMN (350 MHz; pyridine): δ = 7,35 (m, 2H, Ar); 7,26–7,16 (m, 4H, Ar); 7,07 (m, 1H, H_{4c}); 6,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_3); 6,69 (s, 2H, Ac maléique); 3,91 (dd, 1H, J = 12,6, 3,7 Hz, H_{2c}); 3,85 (d, 1H, J = 12,6 Hz, H_{6c}); 3,77 (ddd, 1H, J = 11,9, 11,6, 3,7 Hz, H_{3a}); 3,53, 3,4 (m, 5H, H_{2a} , H_{6a} , OCH_3); 3,32 (dt, 1H, J = 11,6, 11,6, 3,05 Hz, H_{4a}); 2,44 (dddm, 1H, J = 14, 13,1, 11,6 Hz, H_{5a}); 2,14 (dm, 1H, J = 14 Hz, H_{5c}).

2-(3-Chlorophényl)-4-cyano-3-phénylbutanoate d'éthyle
 érythro **19b** et thréo **19a**

10 g (0,077 mol) de cinnamonitrile en solution dans 60 ml d'éther anhydre sont agités avec 3,5 g (0,092 mol) d'amidure de sodium à –5°C sous atmosphère d'azote. 16,8 g (0,085 mol) de 3-chlorophénylacétate d'éthyle **16** dans 60 ml d'éther anhydre sont ajoutés en 20 min. Après 1 h de réaction entre 5 et 10°C, on ajoute 200 ml de dichlorométhane et on hydrolyse à 0°C avec 15 ml d'eau puis on neutralise avec une solution d'HCl 4 N. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée sur sulfate de sodium; après filtration et évaporation, on récupère

après recrystallisation dans un mélange éther/alcool (75/25), 12,5 g du mélange des deux racémiques **19b** 80% et **19a** 20% (Rdt = 50%). La recrystallisation dans l'éthanol d'un échantillon du mélange permet d'obtenir le seul isomère **19b**. F = 97–98°C. IR: ν_{CN} = 2240 cm^{-1} ; ν_{CO} = 1730 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: m/z = 329 (M^+ , 1), 327 (M^+ , 3), 130 (100). RMN (80 MHz; C_6D_6): δ = 7,25–6,8 (m, 8H, Ar); 6,66 (t, 1H, J = 8 Hz, H_5); 3,80 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H_2); 3,65–3 (m, 3H, H_3 , H_5); 1,47 (d, 2H, J = 6,5 Hz, H_4); 0,40 (t, 3H, J = 7 Hz, H_6).

2-(2,4-Dichlorophényl)-4-cyano-3-phénylbutanoate d'éthyle
 érythro **20b** et thréo **20a**

10,6 g (0,082 mol) de cinnamonitrile en solution dans 100 ml d'éther anhydre sont agités avec 3,75 g (0,1 mol) d'amidure de sodium à –5°C sous atmosphère d'azote. 21 g (0,09 mol) de 2,4-dichlorophénylacétate d'éthyle **17** dans 40 ml d'éther anhydre sont ajoutés en 1 h. Après 3 h de réaction à –5°C, on laisse réagir 3 h à 15°C puis on procède comme pour **19a** et **19b**. On obtient 31 g d'un produit visqueux qui est chromatographié (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM, éluant: hexane/acétate d'éthyle 90/10). On récupère 10,5 g (Rdt = 35%) du mélange **20b** 65% et **20a** 35%. La recrystallisation dans l'acétone d'un échantillon du mélange permet d'isoler l'isomère **20b**. F = 100–101°C. IR: ν_{CN} = 2240 cm^{-1} ; ν_{CO} = 1730 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: m/z = 365 (M^+ , 0,3), 363 (M^+ , 1,3), 361 (M^+ , 2,2), 130 (100). RMN (80 MHz; C_6D_6): δ = 7,4–6,5 (m, 8H, Ar); 4,6 (d, 1H, J = 10,8 Hz, H_2); 4,1–3,35 (m, 3H, H_3 , H_5); 2,35 (d, 2H, J = 6,7 Hz, H_4); 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz, H_6).

4-Cyano-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phénylbutanoate d'éthyle
 érythro **21b** et thréo **21a**

6 g (0,026 mol) de 3,4-diméthoxyphénylacétate d'éthyle **18** en solution dans 30 ml d'éther anhydre sont agités avec 1,1 g (0,028 mol) d'amidure de sodium sous atmosphère d'azote, à reflux de l'éther. 3,45 g (0,026 mol) de cinnamonitrile en solution dans 10 ml d'éther sont ajoutés en 20 min. Après 7 h de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est refroidi, puis on procède comme pour **19a** et **19b**. On obtient 8,95 g d'un mélange cristallisé contenant 85% d'isomère *érythro* et 15% de *thréo*. La recrystallisation de l'éthanol absolu permet de récupérer 6,55 g du seul isomère *érythro* **21b** (Rdt = 69%). F = 144°C. IR: ν_{CN} = 2240 cm^{-1} ; ν_{CO} = 1715 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (C, H, N, O). Spectre de masse: m/z = 353 (M^+ , 34), 223 (100). RMN (80 MHz; C_6D_6): δ = 7,5–7 (m, 7H, Ar); 6,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H_5); 4,12 (d, 1H, J = 12 Hz, H_2); 3,85–3,3 (m, 3H, H_3 , H_5); 3,5 (s, 3H, OCH_3); 3,4 (s, 3H, OCH_3); 1,77 (d, 1H, J = 5,4 Hz, H_4); 0,60 (t, 3H, J = 7 Hz, H_6).

3-(3-Chlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one trans 22a et cis 22b

11 g (0,033 mol) du mélange de 2-(3-chlorophényl)-4-cyano-3-phénylbutanoate d'éthyle **19a** et **19b** en solution dans 100 ml d'acide acétique glacial et 1 g de nickel Raney sont chauffés à 100°C sous atmosphère d'azote. L'hydrogène est introduit dans l'autoclave sous une pression de 140 bars et la température stabilisée à 120°C. Après 1 h de réaction, on filtre le catalyseur et on évapore le solvant; le résidu est dissous dans le xylène et on chauffe 2 h 30 à reflux. Après évaporation du xylène, le résidu est solubilisé par du dichlorométhane et la phase organique lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. On récupère 9,50 g d'un produit brut contenant 15% d'impuretés et le mélange des deux isomères **22a** (90%) et **22b** (10%). Une chromatographie (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM éluant: acétate

d'éthyle) permet de récupérer l'isomère **22a**; 5,30 g (Rdt = 55%) après recristallisation dans l'acétone. F = 150–151°C. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3160 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 287$ (M^{+} , 16); 285 (M^{+} , 47,5), 152 (100). RMN (350 MHz; C_6D_6): $\delta = 8,52$ (s, 1H, NH); 7,15 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, H_4); 7–6,88 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_5 , H_6); 6,70 (m, 2H, H_5 et H_6); 6,63 (d, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$, H_2); 3,45 (d, 1H, $J = 10,4 \text{ Hz}$, H_{3a}); 2,85–2,71 (m, 2H, H_{6a} , H_{6e}); 2,66 (ddd, 1H, $J = 11,5, 10,4, 3,1 \text{ Hz}$, H_{4a}); 1,45 (ddt, 1H, $J = 13,3, 11,5, 11,5, 5,5 \text{ Hz}$, H_{5a}); 1,35 (dd, 1H, $J = 13,3, 3,8 \text{ Hz}$, H_{5c}).

3-(2,4-Dichlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one trans 23a
9,6 g (0,026 mol) du mélange de 2-(2,4-dichlorophényl)-4-cyano-3-phénylbutanoate d'éthyle **20a** et **20b** en solution dans 100 ml d'acide acétique glacial et 2 g de platine sur charbon à 5% sont chauffés à 120°C sous atmosphère d'azote. L'hydrogène est introduit dans l'autoclave sous une pression de 140 bars et la température stabilisée à 140°C. Après 1 h 30 de réaction, on procède comme pour la préparation de **22a** et **22b**. On obtient 8,9 g de produit brut contenant, outre les impuretés, le seul racémique *trans* qui est précipité à l'éther et recristallisé dans l'acétone: 3,25 g de **23a** (Rdt = 38%). F = 186–187°C. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3170 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 323$ (M^{+} , 0); 321 (M^{+} , 0,2); 319 (M^{+} , 0,3); 284 (100). RMN (350 MHz; C_6D_6): $\delta = 8,6$ (s, 1H, NH); 7,13 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, H_3); 7–6,9 (m, 3H, H_3 , H_5 , H_6); 6,82–6,7 (m, 3H, H_2 , H_5); 6,60 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H_6); 3,85 (d, 1H, $J = 11,5 \text{ Hz}$, H_{3a}); 3,1 (dt, 1H, $J = 11,5, 11,5, 3 \text{ Hz}$, H_{4a}); 2,94 (mt, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$, H_{6a}); 2,74 (dm, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$, H_{6e}); 1,65 (dddd, 1H, $J = 13,5, 12, 11,5, 5 \text{ Hz}$, H_{5a}); 1,52 (dd, 1H, $J = 13,5, 3 \text{ Hz}$, H_{5c}).

3-(3,4-Diméthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one trans 24a
5 g (0,014 mol) de 4-cyano-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phénylbutanoate d'éthyle *érythro* **21b** en solution dans 60 ml d'acide acétique glacial et 1 g de platine sur charbon à 5% sont chauffés 3 h à 80°C sous une pression d'hydrogène de 80 bars. On procède ensuite comme pour la préparation de **22a** et **22b** et on obtient un solide qui, recristallisé du mélange éthanol/éther 60/40, fournit 3,4 g (Rdt = 78%) de **24a**. F = 154°C. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3190 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (C, H, N, O). Spectre de masse: $m/z = 311$ (M^{+} , 83), 178 (100). RMN (80 MHz; C_6D_6): $\delta = 7,95$ (m, 1H, H_1); 7,05 (m, 5H, Ar); 6,65 (m, 3H, Ar); 3,75 (d, 1H, $J = 10 \text{ Hz}$, H_{3a}); 3,6–3 (m, 3H, H_{4a} , H_{6a} , H_{6e}); 3,55 (s, 6H, OCH_3); 2,3–1,7 (m, 2H, H_{5a} , H_{5c}).

3-(3,4-Diméthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one cis 24b
5 g (0,014 mol) de 4-cyano-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phénylbutanoate d'éthyle *érythro* **21b** en solution dans 80 ml d'acide acétique glacial et 1 g de platine sur charbon à 5% sont chauffés 5 h à 60°C sous une pression d'hydrogène de 30 bars. On procède ensuite comme pour la préparation de **22a** et **22b** et on obtient une pâte qui, recristallisée dans l'éthanol, fournit 3,1 g (Rdt = 70%) du composé **24b**. F = 195–197°C. IR: $\nu_{\text{NH}} = 3190 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (C, H, N, O). Spectre de masse: 311 (M^{+} , 68), 178 (100). RMN (80 MHz; C_6D_6): $\delta = 8,10$ (m, 1H, H_1); 6,9–6,57 (m, 7H, Ar); 6,00 (s, 1H, H_2); 3,9 (d, 1H, $J = 4,8 \text{ Hz}$, H_3); 3,35 (s, 3H, OCH_3); 3,20 (s, 3H, OCH_3); 3,15–2,8 (m, 3H, H_4 , H_{6a} , H_{6e}); 2,30–1,65 et 1,4–0,9 (m, 2 x 1H, H_{5a} et H_{5c}).

3-(3,4-Dihydroxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one trans 25a
À une solution de 8 g (0,025 mol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phényl pipéridin-2-one *trans* **24a** dans 200 ml de dichlorométhane anhydre, agitée sous atmosphère d'azote, à –60°C, est ajoutée goutte à goutte en 2 h 30, une solution de 20 g

(0,08 mol) de tribromure de bore dans 80 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute ensuite goutte à goutte 150 ml de méthanol anhydre, puis on laisse remonter la température en faisant barboter de l'azote. L'huile obtenue est solubilisée dans du dichlorométhane, l'addition d'eau précipite la pipéridin-2-one; le précipité est lavé au dichlorométhane, avec une solution de bicarbonate de sodium à 10%, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On récupère 6,1 g (Rdt = 84%) du racémique **25a**. F($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$) = 235–237°C. IR: $\nu_{\text{OH}} = 3360 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO}} = 1630 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (C, H, N, O). Spectre de masse: $m/z = 283$ (M^{+} , 60), 150 (100). RMN (100 MHz; DMSO): $\delta = 8,87$ (m, 2H, OH); 8 (m, 1H, H_1); 7,47 (m, 5H, Ar); 6,65 (m, 3H, Ar); 3,90–3,20 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_{6a} et H_{6e}); 2,4–1,9 (m, 2H, H_{5a} et H_{5c}).

3-(3,4-Dihydroxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one cis 25b
4 g (0,013 mol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one *cis* **24b** traités selon le même mode opératoire que pour la préparation de **25a** donnent 2,9 g (Rdt = 80%) du racémique **25b**. F(DMF- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 253–255°C. IR: $\nu_{\text{OH}} = 3350 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{NH}} = 3280 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{CO}} = 1630 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 0,1 mol H_2O (C, H, N, O). Spectre de masse: $m/z = 283$ (M^{+} , 52), 150 (100). RMN (100 MHz; DMSO): $\delta = 8,85$ (m, 2H, OH); 8,03 (m, 1H, H_1); 7,4 (m, 3H, Ar); 7,12 (m, 2H, Ar); 6,55 (m, 2H, Ar); 6,10 (m, 1H, Ar); 3,9–3,2 (m, 4H, H_3 , H_4 , H_{6a} et H_{6e}); 2,9–2,25 et 2,1–1,6 (m, 2 x 1H, H_{5a} et H_{5c}).

Maléate de 3-(3-chlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 26e
Méthode C. 3,8 g (0,013 mol) de 3-(3-chlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans* **22a**, 11 ml (0,022 mol) de solution 2 M de borane dans le tétrahydrofurane et 30 ml de tétrahydrofurane. L'huile obtenue est solubilisée dans un mélange éther/dichlorométhane 50/50 et la pipéridine cristallisée sous forme de maléate. La recristallisation dans le méthanol des 4,2 g obtenus permet d'isoler 2,5 g (Rdt = 48%) de composé **26e**. F = 171–172°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+} = 2690 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 273$ (M^{+} , 34), 271 (M^{+} , 100).

Maléate de 3-(2,4-dichlorophényl)-4-phénylpipéridine trans 27e
Méthode C. 3,25 g (0,01 mol) de 3-(2,4-dichlorophényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans* **23a**; 8,45 ml (0,017 mol) de solution 2 M de borane dans le tétrahydrofurane et 20 ml de tétrahydrofurane. La recristallisation dans le mélange éther/éthanol 3/1 fournit 1,65 g (Rdt = 38%) de maléate **27e**. F = 173°C. IR: $\nu_{\text{NH}_2^+} = 2700 \text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 309$ (M^{+} , 3), 307 (M^{+} , 19), 305 (M^{+} , 29), 44 (100). RMN (350 MHz; pyridine): $\delta = 11,7$ (m, 1H, Ac maléique); 7,55 (d, 1H, $J = 2,4 \text{ Hz}$, H_3); 7,37 (d, 2H, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H"); 7,27–7,22 (m, 4H, H_5 et 3H"); 7,1 (d, 1H, $J = 7,3 \text{ Hz}$, H_6); 6,69 (s, 2H, Ac maléique); 4,39 (dt, 1H, $J = 12,2, 12,2, 2,5 \text{ Hz}$, H_{3a}); 3,87 (dm, 2H, $J = 12,2 \text{ Hz}$, H_{2e} , $J = 12,8 \text{ Hz}$, H_{6e}); 3,48 (ddm, 1H, $J = 12,8, 12,2 \text{ Hz}$, H_{6a}); 3,47 (t, 1H, $J = 12,2 \text{ Hz}$, H_{2a}); 3,37 (ddm, 1H, $J = 12,8, 12,2 \text{ Hz}$, H_{4a}); 2,45 (dddd, 1H, $J = 13,5, 12,8, 12,2, 3,7 \text{ Hz}$, H_{5a}); 2,19 (dm, 1H, $J = 13,5 \text{ Hz}$, H_{5c}).

Bromhydrate de 3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-phénylpipéridine trans 29a

Méthode C. 7 g (0,022 mol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one *trans* **24a**; 19,3 ml (0,037 mol) de solution 2 M de borane dans le tétrahydrofurane et 40 ml de tétrahydrofurane. La pipéridine **28a** est isolée par chromatographie (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM éluant: acétate d'éthyle/méthanol 60/40 puis méthanol) sous la forme

d'une huile visqueuse (3,9 g; Rdt = 58%); elle est solubilisée dans 100 ml de dichlorométhane. À cette solution agitée sous atmosphère d'azote à -50°C , est ajoutée goutte à goutte une solution de 12 g (0,05 mol) de tribromure de bore dans 50 ml de dichlorométhane anhydre. Après 2 h 30 de réaction à température ambiante, on refroidit et coule goutte à goutte 100 ml de méthanol anhydre. On laisse remonter la température en faisant barboter de l'azote et le résidu obtenu après évaporation est cristallisé dans le mélange éthanol/éther 50/50. On obtient 2,9 g (Rdt = 62%) du composé **29a**. F = 255–256°C. IR: $\nu_{\text{OH}} = 3415$ et 3180 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$, 0,15 mol H_2O (C, H, Br, N). Spectre de masse: $m/z = 269$ (M^+ , 100). RMN (350 MHz) (CD_3OD): $\delta = 7,18\text{--}7,02$ (m, 5H, Ar); 6,59 (d, 1H, $J = 1,7\text{ Hz}$, H_2); 6,57 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$, H_5); 6,47 (dd, 1H, $J = 8, 1,7\text{ Hz}$, H_6); 4,9 (m, NH et OH); 3,53 (dm, 1H, $J = 12\text{ Hz}$, H_{6c}); 3,41 (dm, 1H, $J = 11,9\text{ Hz}$, H_{2c}); 3,34–3,05 (m, 4H, H_{2a} , H_{3a} , H_{4a} , H_{6a}); 2,12–2,03 (m, 2H, H_{5a} , H_{5e}).

Bromhydrate de 3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-phénylpipéridine cis 29b

Méthode B. 6 g (0,019 mol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phénylpipéridin-2-one **24b**; 3 g (0,079 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 150 ml d'éther. 3 h 30 de chauffage à reflux. Les 5 g d'huile visqueuse (**28b**) sont solubilisés dans du dichlorométhane; le traitement par HCl gazeux puis l'évaporation du solvant permettent de récupérer 5,6 g d'une mousse blanche friable correspondant au chlorhydrate de la pipéridine **28b**; il est solubilisé dans 150 ml de dichlorométhane. La déméthylation est effectuée dans les mêmes conditions que pour **28a** avec 16,8 g (0,067 mol) de tribromure de bore; la recrystallisation dans le méthanol permet de récupérer 3,8 g (Rdt = 56%) du composé **29b**. F = 274–276°C. IR: $\nu_{\text{OH}} = 3380$ et 3220 cm^{-1} . Anal $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ (C, H, Br, N). Spectre de masse: $m/z = 269$ (M^+ , 100). RMN (350 MHz; CDCl_3 + DMSO) $\delta = 7,14$ (m, 3H, H_3 , H_4 , H_5); 7 (m, 2H, H_2 , H_6); 6,62 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$, H_5); 6,52 (d, 1H, $J = 1\text{ Hz}$, H_2); 6,25 (dd, 1H, $J = 7, 1\text{ Hz}$, H_5); 3,70–3,42 (m, 4H, H_{2a} , H_{3e} , H_{6a} , H_{6c}); 3,54 (m, 1H, H_{2c}); 3,31 (m, 1H, H_{4a}); 2,41 (m, 1H, H_{5a}); 2,30 (m, 1H, H_{5e}).

4-Cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phénylbutanoate d'éthyle érythro 30b et thréo 30a

17,6 g (0,1 mol) de cinnamate d'éthyle et 17,7 g (0,1 mol) de 3,4-diméthoxyphényl acétonitrile sont agités à 60°C ; on ajoute en 10 min une solution de 2,5 g (0,036 mol) d'éthanolate de sodium dans 10 ml d'éthanol et on laisse réagir pendant 1 h. On refroidit à 0°C , on ajoute du dichlorométhane, puis on hydrolyse avant d'amener à neutralité par addition d'HCl dilué. La phase organique, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium, fournit 35 g d'une huile contenant les deux isomères érythro/thréo dans le rapport 75/25. La chromatographie (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM éluant: hexane/acétate d'éthyle 75/25) permet de récupérer 21,2 g (Rdt = 60%) d'une huile incolore qui cristallise par ajout d'éther et correspond au composé érythro **30b**. On obtient également 10,5 g (Rdt = 30%) d'une huile correspondant à l'isomère thréo **30a** contenant encore 15% de **30b**.

30b: F(éther/hexane) = $69\text{--}70^{\circ}\text{C}$. IR: $\nu_{\text{CN}} = 2240\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{CO}} = 1735\text{ cm}^{-1}$. Anal $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (C, H, N, O). Spectre de masse: $m/z = 353$ (M^+ , 41), 177 (100). RMN (80 MHz; CDCl_3): $\delta = 7$ (m, 5H, Ar); 6,80 (m, 2H, Ar); 6,50 (m, 1H, Ar); 4,27 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$, H_4); 4,07 (q, 2H, $J = 7\text{ Hz}$, H_5); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,55 (m, 1H, H_3); 2,97 (dd, 1H, $J = 19, 7,2\text{ Hz}$, H_2); 2,75 (dd, 1H, $J = 19, 8\text{ Hz}$, H_2); 1,17 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$, H_6).

Chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine trans 31a

4,4 g (0,012 mol) du mélange de 4-cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phényl butanoate d'éthyle **30b** (15%) et **30a** (85%) en solution dans 80 ml d'alcool *n*-propylique et 3,5 g de chromite de cuivre sont chauffés à 180°C sous une pression d'hydrogène de 150 bars. Après 4 h de réaction, on filtre le catalyseur sur célite et on évapore le propanol. Le résidu visqueux est solubilisé dans l'éther et extrait avec une solution d'HCl 1 N. La phase aqueuse est amenée à pH 10 avec NH_3OH concentré et extraite à l'éther. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation, on obtient 3,7 g d'un résidu visqueux correspondant au mélange des deux pipéridines. Une chromatographie (silice Kieselgel 60 230–400 Mesh ASTM éluant: hexane/acétate d'éthyle 60/40 puis méthanol) permet de récupérer 3 g d'une huile correspondant à la pipéridine *trans* qui est cristallisée sous forme de chlorhydrate **31a**. F (acétone/éther 80/20) = 173°C . Anal $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2$ (C, H, Cl, N). Spectre de masse: $m/z = 339$ (M^+ , 32), 310 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,26\text{--}7,04$ (m, 5H, Ar); 6,72 (s, 2H, Ar); 6,52 (s, 1H, Ar); 3,96–3,6 (m, 3H); 3,8 (s, 3H, OCH_3); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,16–2,84 (m, 6H); 2,22–1,96 (m, 3H); 1,06 (t, 3H, H_9).

3-(3,4-Diméthoxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine cis 31b

5,3 g (0,015 mol) de 4-cyano-4-(3,4-diméthoxyphényl)-3-phénylbutanoate d'éthyle **30b** en solution dans 100 ml d'alcool *n*-propylique et 4 g de chromite de cuivre sont chauffés à 180°C sous une pression d'hydrogène de 150 bars. Après 4 h de réaction, on procède comme pour la préparation de **31a**. Les 4,5 g de liquide visqueux obtenus à l'issue du traitement sont cristallisés dans l'éthanol; la recrystallisation dans l'éthanol permet de récupérer 2,85 g (Rdt = 56%) de solide correspondant à **31b**. F = 56°C . Anal $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (C, H, N, O). Spectre de masse: $m/z = 339$ (M^+ , 34); 310 (100). RMN (350 MHz; CDCl_3): $\delta = 7,16\text{--}7,06$ (m, 3H, Ar); 6,92 (dm, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, H_6); 6,84–6,74 (m, 3H, Ar); 6,56 (d, 1H, $J = 8,4\text{ Hz}$, H_5); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,58 (s, 3H, OCH_3); 3,28 (d, 1H, $J = 11,2\text{ Hz}$, H_{2e}); 3,18 (m, 1H, H_{6e}); 2,51 (dm, 1H, $J = 11,2\text{ Hz}$, H_{2a}); 3,01 (m, 2H, H_3 , H_4); 2,41–2,23 (m, 2H, 1H₇, H_{5a}); 2,21–2,05 (m, 2H, 1H₇, H_{6a}); 1,64–1,50 (m, 3H, 2H₈ et H_{5e}); 0,97 (t, 3H, H_9). RMN (C_6D_6): $\delta = 7,18\text{--}7,00$ (m, 4H, Ar); 6,98 (s, 1H, H_2); 6,82 (m, 2H, Ar); 6,58 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$, H_5); 3,48 (s, 3H, OCH_3); 3,42 (s, 3H, OCH_3); 3,25 (d, 1H, $J = 13\text{ Hz}$, H_{2e}); 3,05 (dm, 1H, $J = 12,6\text{ Hz}$, H_{6e}); 2,96 (m, 1H, H_{5e}); 2,92 (dm, 1H, $J = 12,6\text{ Hz}$, H_{4a}); 2,36 (dd, 1H, $J = 13, 6\text{ Hz}$, H_{2a}); 2,30–2,14 (m, 3H, H_7 , H_{5a}); 1,96 (tm, 1H, $J = 12,6\text{ Hz}$, H_{6a}); 1,58–1,42 (m, 3H, H_8 , H_{5e}); 0,97 (t, 3H, H_9).

Chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine cis 31a

F (acétone/éther 65/35) = 181°C .

Bromhydrate de 3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine trans 32a

3,4 g (0,009 mol) de chlorhydrate de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phényl, *N*-propyl pipéridine *trans* **31a** en solution dans 150 ml de dichlorométhane anhydre, sont agités à -60°C sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte en 1 h, une solution de 7 g (0,028 mol; 2,6 ml) de tribromure de bore dans 40 ml de dichlorométhane. Après 4 h de réaction à température ambiante, on procède comme pour **29a**, on obtient 3 g (Rdt = 85%) du composé **32a** (composé très hygroscopique qui n'a pu être recrystallisé). Anal $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$ 0,75 mol H_2O (C, H, N). Spectre de masse: $m/z = 311$ (M^+ , 26), 282 (100).

Bromhydrate de 3-(3,4-dihydroxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine cis 32b

3,8 g (0,011 mol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-4-phényl, N-propyl pipéridine cis **31b** en solution dans 150 ml de dichlorométhane anhydre, sont agités à -60°C sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte en 1 h une solution de 8,5 g (0,034 mol; 3,27 ml) de tribromure de bore dans 40 ml de dichlorométhane. On procède ensuite comme pour la préparation de **32a**, on récupère alors 4,3 g (Rdt = 98%) de composé **32b** (composé hygrosopique qui n'a pu être recristallisé). Anal $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$, 0,9 mol H_2O (C, H, N). Spectre de masse $m/z = 311$ (M^+ , 23), 282 (100).

Pharmacologie

Recherche d'une activité psychotrope

Les tests sont effectués à l'aide de rats mâles d'un poids compris entre 170 et 220 g (souche Wistar) et de souris mâles d'un poids compris entre 18 et 23 g (souche NMRI), provenant du centre d'élevage Janvier (CERJ 53940 Le Genest-Saint-Isle).

Les administrations sont faites par voie intrapéritonéale (ip), la substance étudiée ayant été mise en suspension dans l'eau distillée à l'aide d'une solution de gomme arabique à 10%. Les volumes injectés ip sont de 0,25 ml pour 20 g de poids corporel chez la souris et de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel chez le rat. Le laboratoire est maintenu à $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Observation des animaux en situation libre

Des observations détaillées du comportement sont faites sur des lots de 3 souris par dose, à 15, 30, 60, 120, 180 min et 24 h après l'administration des substances.

Une fois la toxicité déterminée, les observations du comportement sont faites selon une « grille » inspirée de celle décrite par Irwin [31]. Les observations sont effectuées en aveugle sur une gamme de doses situées entre 256 et $x \text{ mg kg}^{-1}$ suivant une dégression géométrique de raison 2. En particulier, l'effet psychostimulant est apprécié d'après l'hyperactivité motrice, l'hyperexcitabilité des animaux et l'induction de stéréotypies.

Tests concernant la détermination d'une activité psychostimulante

Activité motrice chez la souris. Elle est déterminée à l'aide d'actimètres à cellules photoélectriques [32]. Les souris (lots de 10 animaux) sont placées dans des boîtes individuelles de l'actimètre juste après l'administration de la substance. L'activité motrice est mesurée pendant 60 min. Les compteurs sont relevés après 30 min, remis à 0 puis relevés toutes les 10 min pendant 30 min.

Interaction avec le barbital sodique chez la souris. Les substances ont été administrées 30 min avant une dose hypnotique de barbital sodique (180 mg kg^{-1} , ip). Les temps de suppression et de réapparition du réflexe de retournement (sommeil) ont été notés pour chaque souris.

Recherche de mouvements stéréotypés chez le rat. Dès l'administration des composés étudiés, les animaux (lots de 6 rats) sont placés dans des boîtes individuelles. Les mouvements stéréotypés (mouvement de la sphère buccale, reniflements, léchages ou mâchonnements) sont cotés de 0 à 3 selon la méthode décrite par Simon et Chermat [33] toutes les 10 min jusqu'à leur disparition chez tous les animaux.

Tests concernant la détermination d'une activité antidépressive chez la souris

Interaction avec la réserpine [25]. Les substances ont été administrées chez la souris (lots de 6 animaux) 4 h après injection de la réserpine (2,5 mg kg^{-1} , ip). La température rectale, l'akinésie et le ptosis (coté selon Rubin [34]) ont été appréciés toutes les 30 min pendant 2 h.

Interaction avec l'apomorphine [27, 35]. Les substances ont été administrées chez la souris (lots de 6) 30 min avant le chlorhydrate d'apomorphine (1 ou 16 mg kg^{-1} , sc). Une mesure de la température rectale est effectuée avant administration de la substance et 30 min après l'injection d'apomorphine. Les conditions expérimentales sont celles décrites par Puech.

Interaction avec l'oxotrémorine [26]. Les substances ont été administrées 30 min avant l'oxotrémorine (0,5 mg kg^{-1} , ip). La température rectale est mesurée toutes les 30 min pendant 2 h. On observe, en outre, les tremblements (cotés de 0 à 3), l'akinésie et l'existence de signes périphériques (pleurs, hypersialorrhée, défécation).

Interaction avec la yohimbine [36]. Les substances ont été administrées 30 min avant une dose infratoxique de chlorhydrate de yohimbine (25 mg kg^{-1} , sc). La mortalité est notée toutes les heures pendant 4 h, et à 24 h.

Tail Suspension Test [28]. Ce test est réalisé avec des lots de 10 souris. Les souris suspendues par la queue à un levier, présentent des périodes d'agitation et d'immobilité. Les antidépresseurs réduisent la durée d'immobilité comme dans le test de « désespoir comportemental » ou test de la nage de Porsolt. La durée totale du test est de 6 min.

Analyse statistique des résultats

Elle est réalisée à l'aide du test t de Student.

Recherche d'une activité vasomotrice rénale

L'activité vasodilatatrice (ou vasoconstrictive) est mise en évidence *in vitro* sur le rein de rat isolé, perfusé selon la technique décrite par Schmidt et Imbs [37, 38]. Elle est également recherchée *in vivo* chez le rat anesthésié au pentobarbital (50 mg kg^{-1} , iv) et préparé comme décrit précédemment pour l'étude comparative d'effets vasculaires rénaux et iliaques [39]. Les résultats sont présentés dans le tableau XI.

Étude in vitro

L'étude est faite sur des reins isolés dont le tonus vasculaire est préalablement restauré par une perfusion de prostaglandines $\text{F}_2\alpha$ (PGF 2α , concentration finale dans le milieu de perfusion de 10^{-7} à $3 \cdot 10^{-7}$ M majorant la résistance vasculaire rénale de 20%). Une concentration supramaximale d'un vasodilatateur de référence, la papavérine (10^{-4} M), est testée sur chaque montage; elle induit en moyenne 120% de réversion de la constriction induite par la PGF 2α . Les produits à tester sont perfusés à concentrations croissantes (10^{-7} à $3 \cdot 10^{-5}$ M) et la réponse vasculaire maximale à $3 \cdot 10^{-5}$ M est rapportée dans le tableau XI.

L'intensité d'une vasodilatation, appréciée par une baisse de la résistance vasculaire rénale, est exprimée en pourcentage de la relaxation induite par la papavérine. Son intensité est cotée de 1 à 3: 1, 10 à 25% de la réponse induite par la papavérine, 2, 26 à 60% et 3, 61 à 110%.

L'intensité d'une vasoconstriction est exprimée en pourcentage de majoration de la vasoconstriction induite par les PGF 2α et son intensité est cotée 1 (40 à 100% de majoration de la réponse vasoconstrictrice aux PGF 2α) ou 2 (101 à 200%).

Étude in vivo

La pression artérielle (carotidienne) et les débits sanguins rénaux et iliaques (débitimétrie électromagnétique, Skalar, Delft) sont enregistrés simultanément et permettent le calcul des résistances vasculaires locales. Les variations sont exprimées en pourcentage par rapport à une valeur contrôle (moyenne de 7 mesures pendant les 30 premières minutes de l'expérimentation). Après cette période contrôle, les produits à tester sont:

– soit administrés *per os* en solution dans 10% de gomme arabique, par une sonde gastrique préalablement mise en place; les mesures sont alors faites toutes les 10 min pendant la première heure puis toutes les 15 min pendant la deuxième heure;

– soit injectés par voie iv à doses croissantes (de 2 à 8000 $\mu\text{g kg}^{-1}$). Ce protocole destiné plus particulièrement à la mise en évidence d'une activité dopaminomimétique était réalisée sur des rats prétraités par la réserpine (10 mg kg^{-1} , ip, 20 h avant l'expérimentation) et par des antagonistes des α et des β -adrénocepteurs (2,5 mg kg^{-1} de prazosine et 30 mg kg^{-1} de sotalol 20 et 10 min avant l'expérimentation).

Une vasodilatation est appréciée par une baisse des résistances vasculaires locales; son intensité est cotée 1 (10 à 15% de baisse) ou 2 (15 à 30% de baisse). Une vasoconstriction est appréciée par une majoration des résistances vasculaires locales et son intensité cotée 1 (40 à 100% de majoration) ou 2 (101 à 200% de majoration).

Références

- 1 Petit S, Nallet JP, Guillard M, Dreux J, Chermat R, Poncelet M, Bulach C, Simon P (1990) *Eur J Med Chem* 25, 641–652
- 2 Koelsch CF (1943) *J Am Chem Soc* 65, 2093–2095
- 3 Koelsch CF, Raffauf RF (1944) *J Am Chem Soc* 66, 1857–1858
- 4 Kost AN, Terent'v AP (1952) *J Gen Chem USSR* 22, 655–658
- 5 Bergel F (1944) Brit Pat 564 741
- 6 Koelsch CF, Stratton CH (1944) *J Am Chem Soc* 66, 1881–1883
- 7 Nacci V, Stefancich G, Giuliano R, Filachioni G, Artico M, Dolfini E, Morasca L (1973) *Farm Ed Sci* 28, 399–410
- 8 Eltsov AV, Chigarev AG, Sarykh NT (1965) *Biol Aktiin Soedin, Akad Nauk SSSR*, 109–112 (CA 63, 16299 g,h)
- 9 Murahashi SI, Kondo K, Hakata T (1982) *Tetrahedron Lett* 23, 229–232
- 10 Bishop RJ, Sutton LE, Dineen D, Jones RAY, Katritzky AR, Wyatt RJ (1967) *J Chem Soc B*, 493–498
- 11 Ames DE, Bowman RE (1952) *J Chem Soc* 1057–1068
- 12 Ferlès M, Holik M (1966) *Collect Czech Chem Commun* 31, 2416–2423
- 13 Ferlès M (1967) *Collect Czech Chem Commun* 32, 1730–1735
- 14 Shamma M, Rosenstock PD (1961) *J Org Chem* 26, 718–725
- 15 Brown HC, Subba-Rao BC (1960) *J Am Chem Soc* 82, 681–686
- 16 Brown HC, Heim P (1973) *J Org Chem* 38, 912–916
- 17 Gellert E, Rudzats R, Summons RE, Worth BR (1971) *Aust J Chem* 24, 843–850
- 18 Langham BJ, Shepherd RG, White CA (1983) *Chem Ind (Lond)* 168–168
- 19 Wann SR, Thorsen PT, Kreevoy MM (1981) *J Org Chem* 46, 2579–2581
- 20 Ballantine JA, Pillinger CT (1967) *Tetrahedron* 23, 1691–1696
- 21 Topliss JG (1972) *J Med Chem* 15, 1006–1011
- 22 Topliss JG, Martin YC (1975) *Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design*. Academic Press NY, 1–21
- 23 Topliss JG (1977) *J Med Chem* 20, 463–469
- 24 Brevet européen Laboratoires Hoechst EP 273199 A2 (060788)
- 25 Bourin M, Poncelet M, Chermat R, Simon P (1982) *J Pharmacol (Paris)* 18, 621–623
- 26 Francès H, Chermat R, Simon P (1980) *Prog Neuro-Pharmacol* 4, 241–246
- 27 Puech AJ, Chermat R, Poncelet M, Doaré L, Simon P (1981) *Psychopharmacology* 75, 84–91
- 28 Stéru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) *Psychopharmacology* 85, 367–370
- 29 Kaiser C, Jain T (1984) In: *Highlights in Receptor Chemistry* (Melchiorre C et Giannella M, eds) Elsevier, Amsterdam, 29
- 30 Kaiser C, Keabian JW (1983) Dopamine Receptors. *Acc Chem Soc*, Symposium series 224
- 31 Irwin S (1968) *Psychopharmacology* 13, 222–257
- 32 Boissier JR, Simon P (1965) *Arch Int Pharmacodyn Théor* 158, 212–221
- 33 Simon P, Chermat R (1972) *J Pharmacol (Paris)* 3, 235–238
- 34 Rubin B, Malone MH, Vaughn MH, Burke JC (1957) *J Pharmacol (Exptl Therap)* 120, 125–136
- 35 Puech AJ, Frances H, Simon P (1978) *Eur J Pharmacol* 47, 125–127
- 36 Quinton RM (1963) *Br J Pharmacol* 21, 51–66
- 37 Schmidt M, Imbs JL (1980) *J Cardiovasc Pharmacol* 2, 595–605
- 38 Schmidt M, Imbs JL (1981) *J Pharmacol (Paris)* 12, 103–109
- 39 Schmidt M, Giesen-Crouse E, Imbs JL (1987) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335, 378–384