

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 16352

(54)

Nouveaux dérivés de la phényl-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 utilisables comme médicaments.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 211/20 // A 61 K 31/445.

(22)

Date de dépôt..... 26 juin 1979, à 13 h 54 mn.

(33)

(32)

(31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 16-1-1981.

(71)

Déposant : PHARMINDUSTRIE, résidant en France.

(72)

Invention de : Alain Champseix et Gérard Le Fur.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

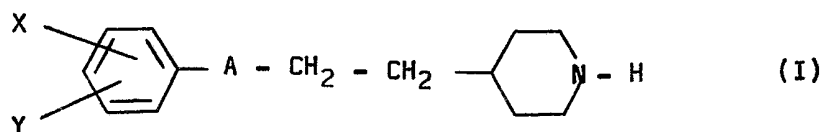
(74)

Mandataire :

2° demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 5 décembre 1978 de la
demande de brevet initiale n° 78 34185 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la phényl-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1, qui sont les agents actifs de médicaments utiles notamment comme antiarythmiques et comme psychotropes, en particulier pour le traitement des états de dé-
 5 pression et d'anxiété.

Les dérivés de la phényl-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 selon l'invention peuvent être représentés par la formule :



dans laquelle ou bien A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ou CHOH et

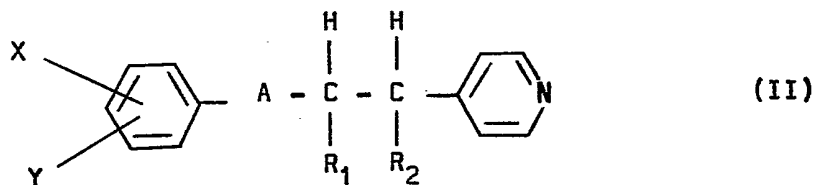
- 10 X et Y sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène (chlore, fluor, brome, iode) ou des groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, tri-
 fluorométhyle, hydroxy, amino, monoalkylamino ayant 1 à 4 atomes
 15 de carbone, ou amino substitué par un groupe alkylsulfonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe alkylcarbonyle ayant 1 à 5 atomes de carbone, en particulier acétyl-, ou par un groupe aroy-
 le, en particulier benzoyl-, ou bien A représente un groupe CH₂,
 20 Y est alors un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant 1 à 4 atomes de car-
 bone, alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, hydroxy, amino, monoalkylamino ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou
 amino substitué par un groupe alkylsulfonyle ayant 1 à 4 atomes
 25 de carbone, par un groupe alkylcarbonyle ayant 1 à 5 atomes de carbone ou par un groupe aroyle et X est alors un atome d'halogène
 ou un groupe alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant
 2 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, hydroxy, amino, mono-
 alkylamino ayant 1 à 4 atomes de carbone ou amino substitué par
 un groupe alkylsulfonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, par un
 30 groupe alkylcarbonyle ayant 1 à 5 atomes de carbone ou par un

groupe aroyle.

Les produits de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CH_2 peuvent être préparés par réduction des produits correspondants de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CO ou de leurs dérivés N-benzoylés (la coupure du groupement benzoyle s'effectuant dans les conditions de la réduction). Pour cette réduction on utilise les méthodes connues en soi qui permettent de transformer un groupe CO en un groupe CH_2 , par exemple celles décrites par R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, Synthetic Organic Chemistry, p. 5 (J. Wiley and Sons - 1953).

On utilise avantageusement comme agent réducteur l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, au sein d'un solvant tel qu'un alcool. On opère généralement à la température d'ébullition du solvant.

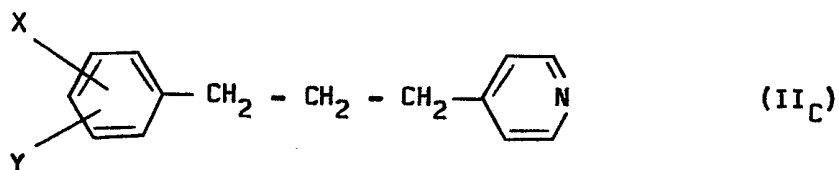
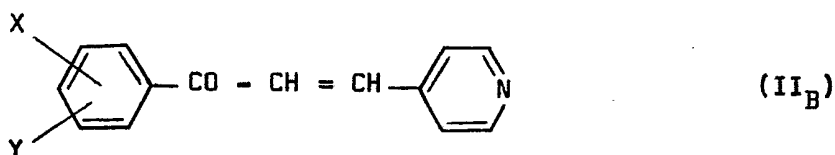
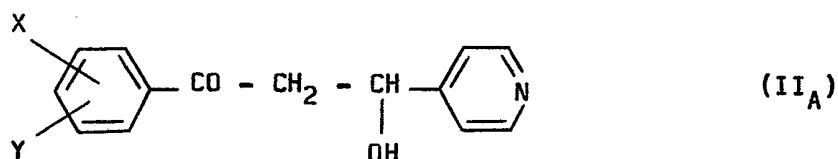
Les produits de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupement CH_2 peuvent également être préparés par hydrogénation catalytique des composés pyridiniques de formule :



ou de leurs sels.

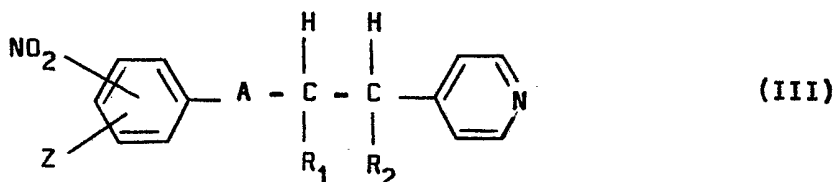
Dans la formule (II), A est ---C--- , CHOH ou CH_2 , X et Y ont les significations qu'ils ont dans la formule (I) lorsque dans cette même formule A est CH_2 , R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH, R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble une liaison simple.

Les produits de formule (II) utilisés de préférence parce que les plus accessibles, sont les suivants :



5 Cette hydrogénation catalytique est effectuée au sein
d'un solvant inerte et en présence d'un catalyseur, à une tempéra-
ture située entre 20 et 80°C et sous une pression d'hydrogène de
1 à 50 bars. Comme solvant on peut utiliser par exemple des alcools,
tels que le méthanol ou l'éthanol, ou des acides tels que l'acide
acétique. Comme catalyseur peuvent être mentionnés le nickel, le
10 palladium, le rhodium, le ruthénium ou le platine.

Les composés de formule générale (I) pour lesquels A
représente un groupe CH_2 et l'un au moins des substituants X et Y
est un groupe NH_2 peuvent également être préparés par hydrogéné-
ation catalytique, dans des conditions identiques à celles employées
15 pour l'hydrogénation des composés de formule (II), des composés
de formule :



20 dans laquelle A est $-\text{C}-$, CHOH ou CH_2 , R_1 et R_2 ont les signifi-

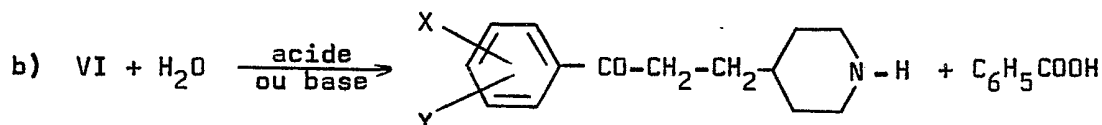
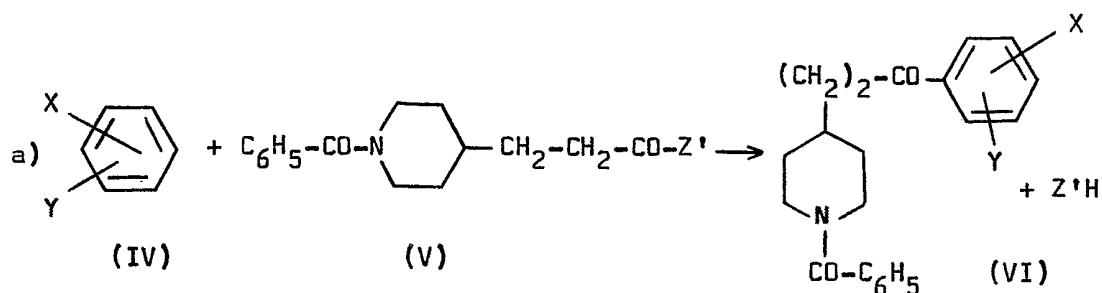
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$$

cations indiquées précédemment et Z a les mêmes significations que Y dans la formule (I).

Les composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CHOH peuvent être préparés par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels A représente le groupe CO . On peut utiliser à cet effet les procédés connus en soi permettant de transformer une cétone en alcool (cf. R.B. WAGNER et H.D. ZOOK Synthetic Organic Chemistry p. 149 - J. Wiley and Sons 1953). Il est avantageux d'utiliser comme agent réducteur un hydrure métallique tel que le borohydrure de sodium, de potassium ou de lithium, l'hydrure d'aluminium et de lithium, l'hydrure de bis (méthoxy-2 éthoxy) aluminium ou encore le diborane. Ces hydrures sont généralement utilisés en excès, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure, à une température située entre 10°C et la température d'ébullition du solvant utilisé.

Les produits de formule générale (I) pour lesquels A représente le groupe CO peuvent être préparés par hydrogénation catalytique ménagée des produits de formule (II_B) , dans laquelle X et Y ont les significations qu'ils ont dans la formule (I) lorsque dans cette même formule A est CO , ou de leurs sels. Il convient d'arrêter l'hydrogénation lorsque la quantité d'hydrogène théoriquement nécessaire à l'hydrogénation du groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ et du cycle pyridinique a été absorbée. On opère généralement au voisinage de la température ambiante, sous une pression d'hydrogène voisine de la pression atmosphérique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (par exemple le méthanol ou l'éthanol) ou un acide (par exemple l'acide acétique). Comme catalyseurs peuvent être mentionnés le palladium, le rhodium, le ruthénium ou le platine.

Les composés de formule (I) pour lesquels A représente le groupe CO peuvent également être préparés, par une réaction d'acylation de Friedel et Crafts, en faisant réagir un dérivé benzénique de formule (IV) avec un dérivé pipéridinique de formule (V) et en hydrolysant le composé de formule (VI) ainsi formé, selon le schéma réactionnel suivant :



5 Dans la formule (V), Z' désigne un groupe OH ou un atome d'halogène.

Pour réaliser la réaction a) on opère en présence des catalyseurs connus sous le nom de catalyseurs de Friedel et Crafts (halogénures métalliques, oxydes métalliques, iode, acides miné-
 10 raux, etc...), dans des conditions telles que celles décrites dans "Friedel-Crafts and related reactions" OLAH, vol.3 (Inter-science 1964). Lorsque Z' représente un atome de chlore on emploie avantageusement comme catalyseur le chlorure d'aluminium, en présence ou
 15 non d'un solvant, les solvants utilisés de préférence étant le sulfure de carbone ou le dichloro-1,2 éthane. Lorsque Z' est un groupe OH on peut opérer par exemple en présence d'acide polyphosphorique, à une température voisine de 100°C.

La réaction d'hydrolyse b) est faite selon des procédés connus en soi (cf. par exemple "Hydrolysis of N-substituted amides" dans "Synthetic Organic Chemistry" p. 678, R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, J. Wiley and Sons 1953). On peut par exemple l'effectuer à
 20 l'aide d'une solution aqueuse, chauffée au reflux, d'un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique ou d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

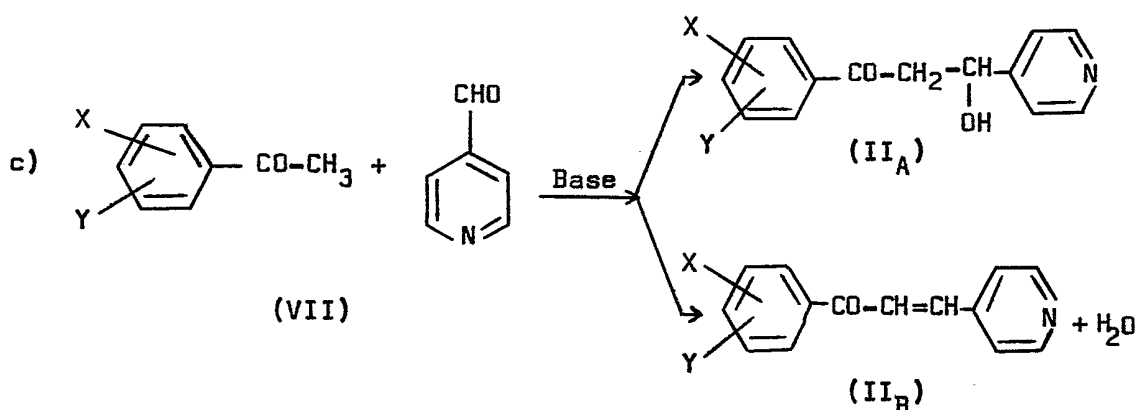
25 Suivant la nature des substituants X et Y le rendement de la réaction (a) varie ainsi que la position sur le cycle benzénique où se fait l'acylation de façon prépondérante (cf. J. MARCH

"Advanced Organic Chemistry Reactions, mechanisms and structure".
Mc. GRAW Hill 1968, p. 382 à 391). La méthode faisant appel à la
réaction d'acylation de Friedel et Crafts est avantageuse dans le
cas où X est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe al-
kyle ou alcoxy et Y est un atome d'hydrogène ou un groupe identi-
que à X, non situé en position para par rapport à X. Dans ce cas
la réaction s'effectue avec de bons rendements et les produits
obtenus portent la chaîne acyle en position para par rapport au
groupement X.

Les mélanges réactionnels obtenus par les procédés dé-
crits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques,
physiques (évaporation, extraction à l'aide d'un solvant, distil-
lation, cristallisation, chromatographie, etc...) ou chimiques
(formation de sel et régénération de la base, etc...) afin d'iso-
ler le produit de formule (I) à l'état pur.

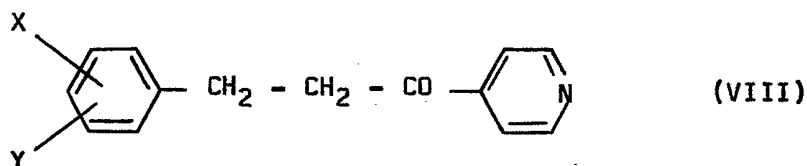
Les composés de formule (I) sous forme de bases libres
peuvent éventuellement être transformés en sels d'addition avec
un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein
d'un solvant approprié.

Les composés de formules (II_A) et (II_B) peuvent être
préparés, selon un procédé général connu (cf. HOUBEN-WEYL, Metho-
den der organischen chemie 7 (2b) 1483), en condensant le pyridine
carbaldéhyde-4 avec une acétophénone de formule (VII) suivant le
schéma réactionnel :



La réaction de condensation c) peut être réalisée au sein d'un alcool pur, tel que le méthanol ou l'éthanol, en présence d'une base telle que l'hydroxyde de tétraméthylammonium ou une résine basique (par exemple IRA-400), à température ambiante. On peut également opérer en présence d'hydroxyde de sodium dans un milieu hydroalcoolique. Suivant les conditions et suivant la nature des substituants X et Y on obtient soit le composé (II_B) soit le composé (II_A) soit encore un mélange des deux produits, que l'on peut ensuite séparer par cristallisation ou chromatographie.

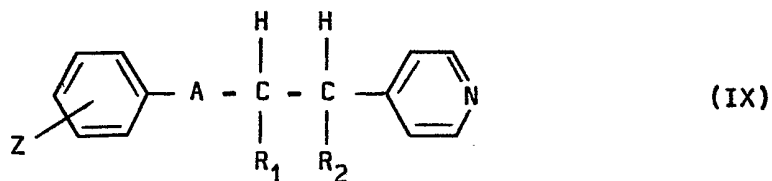
Les composés de formule (II_C) peuvent être obtenus de manière générale par réduction non catalytique des dérivés pyridiniques de formule :



eux-mêmes obtenus par condensation de la cyano-4 pyridine avec le dérivé organo-magnésien approprié selon le procédé décrit par K.P. PRASAD et Coll. J. Chem. Soc. (C) 1969, 2134.

On utilise avantageusement, comme agent réducteur, l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium au sein d'un solvant tel qu'un alcool. On opère en général à la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (III), qui sont nouveaux, peuvent être préparés par nitration des composés de formule :



dans laquelle A, R₁, R₂ et Z ont les mêmes significations que dans la formule (III).

Certains composés répondant à la formule (VI), en particulier ceux décrits aux exemples 1 à 5 ci-après, sont nouveaux.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

5 EXEMPLE 1 : (BENZOYL-1 PIPERIDYL-4)-3 (METHOXY-4 PHENYL)-1
PROPANONE-1

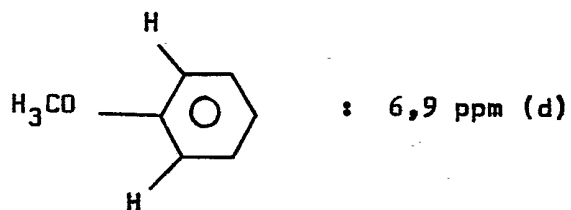
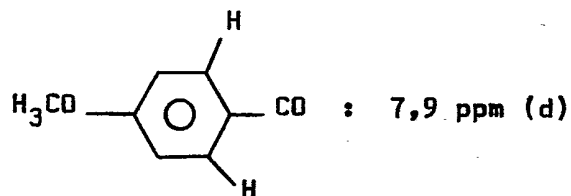
On agite fortement 9,9 g d'anisole en solution dans 157 ml de sulfure de carbone avec 17 g de chlorure de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionyle [préparé par action de 8,8 ml de chlorure de thionyle sur 15,7 g d'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique au sein du chloroforme]. Puis on ajoute, par portions, 20,2 g de chlorure d'aluminium finement divisé. La température monte progressivement à 35°C. On chauffe ensuite à 50°C pendant 20 mn, puis le mélange réactionnel est jeté sur de la glace pilée et on extrait par deux fois 200 ml de chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées par élimination du chloroforme. L'huile résiduaire obtenue est recristallisée dans 200 ml d'un mélange éther-éther de pétrole et les cristaux obtenus sont séchés à 65°C sous vide.

20 On obtient ainsi 16,7 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (méthoxy-4 phényl)-1 propanone-1.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant : deutérochloroforme ; référence : tétraméthylsilane) :

Les déplacements chimiques δ sont les suivants

25 OCH_3 : 3,9 ppm (s)



L'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique utilisé comme produit de départ a été décrit par KOELSCH (J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 2460).

EXEMPLE 2 : (BENZOYL-1 PIPERIDYL-4)-3 (FLUORO-4 PHENYL)-1
PROPANONE-1

5

On opère comme à l'exemple 1 en partant de 8,8 g de fluorobenzène au lieu de 9,9 g d'anisole et de 20 g d'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique au lieu de 15,7 g. On obtient 25,5 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (fluoro-4 phényl)-1 propanone-1 brute sous forme d'une huile.

10

EXEMPLE 3 : (DICHLORO-3,4 PHENYL)-1 (BENZOYL-1 PIPERIDYL-4)-3
PROPANONE-1

On remplace dans l'exemple 1 les 9,9 g d'anisole et 15,7 g d'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique par respectivement 185 ml de dichloro-1,2 benzène et 35 g d'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique. La réaction est effectuée à 100°C et sans solvant. On obtient 51,1 g de (dichloro-3,4 phényl)-1 (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propanone-1 brute sous forme d'une huile qui cristallise lentement.

15

EXEMPLE 4 : (CHLORO-4 PHENYL)-1 (BENZOYL-1 PIPERIDYL-4)-3
PROPANONE-1

20

On opère comme à l'exemple 1 en partant de 18 g de chlorobenzène au lieu de 9,9 g d'anisole, 350 ml de sulfure de carbone au lieu de 157 ml et 35 g d'acide (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propionique au lieu de 15,7 g. On obtient 40,1 g de (chloro-4 phényl)-1 (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propanone-1 brute sous forme d'une huile qui cristallise.

25

EXEMPLE 5 : (METHYL-4 PHENYL)-1 (BENZOYL-1 PIPERIDYL-4)-3
PROPANONE-1

On opère comme à l'exemple 4 en remplaçant les 18 g de chlorobenzène par 30 g de toluène. On obtient 34 g de (méthyl-4 phényl)-1 (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 propanone-1 brute sous forme d'une huile.

30

EXEMPLE 6 : [(METHOXY-4 PHENYL)-3 PROPYL-1]-4 PIPERIDINE

On chauffe pendant 20 mn à 140°C une solution contenant 16,7 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (méthoxy-4 phényl)-1 propa-

35

none-1, 45 ml de diéthylène glycol et 8,4 g d'hydrate d'hydrazine à 85 %. La solution jaune obtenue est refroidie à 100°C, puis on ajoute par portions 16 g d'hydroxyde de potassium en pastilles. On porte alors la température à 160°C pendant 4 heures, puis à 190°C pendant 2 heures. On refroidit le mélange et introduit 450 ml d'eau. On extrait deux fois par 150 ml d'acétate d'éthyle puis sèche la phase organique avec du sulfate de magnésium. Après filtration et concentration par élimination de l'acétate d'éthyle, on obtient une huile qui, acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique dans l'acétone, fournit 10,2 g de chlorhydrate de [(méthoxy-4 phényl)-3 propyl-1]-4 pipéridine fondant à 145°C.

Analyse pour $C_{15}H_{23}NO$, HCl

- <u>Calculé</u>	% C	66,8	% H	8,91	% N	5,19
- <u>Trouvé</u>	% C	66,60	% H	8,85	% N	5,01

EXEMPLE 7 : [(FLUORO-4 PHENYL)-3 PROPYL-1]-4 PIPERIDINE

On opère comme à l'exemple 6 en partant de 24,2 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (fluoro-4 phényl)-1 propanone-1. On obtient 8,7 g de [(fluoro-4 phényl)-3 propyl-1]-4 pipéridine sous forme de chlorhydrate fondant à 142°C.

Analyse pour $C_{14}H_{20}NF$, HCl

- <u>Calculé</u>	% C	65,2	% H	8,16	% N	5,44
- <u>Trouvé</u>	% C	65,2	% H	8,22	% N	5,41

EXEMPLE 8 : [(CHLORO-4 PHENYL)-3 PROPYL-1]-4 PIPERIDINE

On opère comme à l'exemple 6 en partant de 40,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (chloro-4 phényl)-1 propanone-1. On obtient 23,5 g d'une huile brune, qui fournit, après acidification par HCl et recristallisation, 19,6 g de [(chloro-4 phényl)-3 propyl-1]-4 pipéridine sous forme de chlorhydrate qui fond à 142°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant : $CDCl_3$;
référence : tétraméthylsilane) :

aromatiques : δ = 6,8 à 7,4 ppm (m)
 CH_2-N et CH_2-Ar : δ = 2,4 à 3,3 ppm (m)

EXEMPLE 9 : $\left[\text{(DICHLORO-3,4 PHENYL)-3 PROPYL-1} \right] \text{-4 PIPERIDINE}$

On opère comme à l'exemple 6 en partant de 51,1 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (dichloro-3,4 phényl)-1 propanone-1. On obtient 15,3 g de $\left[\text{(dichloro-3,4 phényl)-3 propyl-1} \right] \text{-4 pipéridine}$ sous forme de chlorhydrate fondant à 150°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant CDCl_3) :

aromatique : $\delta = 6,8$ à $7,4$ ppm (m)

$\text{CH}_2\text{-N}$ et $\text{CH}_2\text{-Ar}$: $\delta = 2,4$ à $3,3$ ppm (m)

EXEMPLE 10 : $\left[\text{(METHYL-4 PHENYL)-3 PROPYL-1} \right] \text{-4 PIPERIDINE}$

On opère comme à l'exemple 6 en partant de 34,2 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (méthyl-4 phényl)-1 propanone-1. On obtient 12 g de $\left[\text{(méthyl-4 phényl)-3 propyl-1} \right] \text{-4 pipéridine}$ qui fond à 171°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant CDCl_3) :

aromatique : $\delta = 7$ ppm (s)

$\text{CH}_3\text{-Ar}$: $\delta = 2,3$ ppm (s)

$\text{CH}_2\text{-N}$ et $\text{CH}_2\text{-Ar}$: $\delta = 2,3$ à $3,3$ ppm (m)

EXEMPLE 11 : (HYDROXY-2 PHENYL)-1 (PYRIDYL-4)-3 HYDROXY-3 PROPANONE-1

Selon la méthode de CORVAISIER (Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 528), on ajoute, à une solution de 24 g d'hydroxy-2 acétophénone et de 21 g de pyridine carbaldéhyde-4 dans 130 ml d'éthanol absolu maintenue à température ambiante, 15 ml d'une solution aqueuse 11N d'hydroxyde de sodium. Un précipité abondant jaune se forme d'abord puis se dissout progressivement. Après deux heures à température ambiante, on amène à pH 1 au moyen d'acide chlorhydrique. Le précipité jaune obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient 27 g d'(hydroxy-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 hydroxy-3 propanone-1 fondant à 150°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant : acide trifluoroacétique) :

-CH_2 (CHOH) : $\delta = 3,3$ ppm (d)

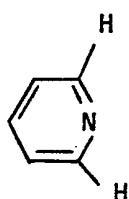
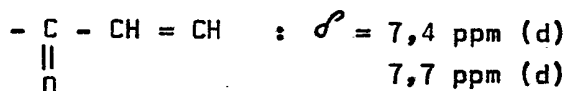
CHOH : $\delta = 5,5$ ppm (t)

EXEMPLE 12 : (AMINO-4 PHENYL)-1 (PYRIDYL-4)-3 PROPENE-2 ONE-1

On opère comme à l'exemple 11 en partant de 1,35 g d'a-

mino-4 acétophénone (au lieu de 24 g d'hydroxy-2 acétophénone) et de 2,14 g de pyridine carbaldéhyde-4 au lieu de 21 g et en employant une solution aqueuse 2,5N d'hydroxyde de sodium au lieu d'une solution 11N. On obtient 2,2 g d'(amino-4 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 qui fond à 207°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant : acide trifluoroacétique) :

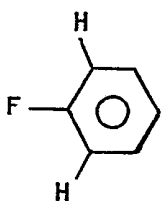
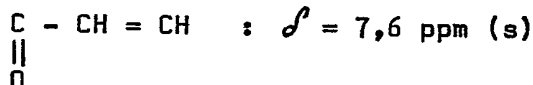


: $\delta = 8,6 \text{ ppm (d)}$

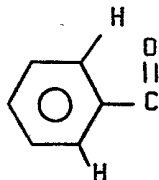
EXEMPLE 13 : (FLUORO-4 PHENYL)-1 (PYRIDYL-4)-3 PROPENE-2 ONE-1

En opérant comme à l'exemple 11 à partir de 2,9 g de fluoro-4 acétophénone et 3 g de pyridine carbaldéhyde-4 mais en utilisant une solution d'hydroxyde de tétraméthylammonium dans le méthanol au lieu de la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on obtient la (fluoro-4 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 qui fond à 157°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant CDCl_3) :

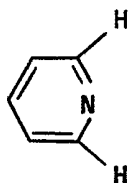


: $\delta = 7,2 \text{ ppm (t)}$



: $\delta = 8 \text{ ppm (d d)}$

On opère comme à l'exemple 13 à partir de 4 g d'amino-2 acétophénone et de 6,42 g de pyridine carbaldéhyde-4 dans 14 ml de méthanol. On obtient 5,2 g d'un mélange 50/50 d'(amino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 hydroxy-3 propanone-1 et d'(amino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1. Les constituants de ce mélange sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange de 80 parties en volume d'acétate d'éthyle et 20 parties en volume de cyclohexane). On obtient 2,3 g d'(amino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 qui fond à 168°C.

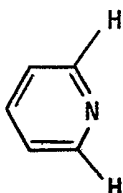
$$\begin{array}{c} \text{--- C --- CH = CH ---} \\ | \\ \text{O} \end{array} \quad : \quad \delta = \begin{array}{l} 7,2 \text{ ppm (d)} \\ 7,6 \text{ ppm (d)} \end{array}$$


: $\delta = 8,6$ ppm (d)

On opère comme à l'exemple 11 en partant de 15 g de méthoxy-2 acétophénone et de 20,4 g de pyridine carbaldéhyde-4 dans 50 ml de méthanol et en employant 45 ml d'une solution aqueuse 2,5N d'hydroxyde de sodium à la place de la solution 11N. On obtient 7 g de (méthoxy-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 qui fond à 70°C.

$$\begin{array}{c} \text{C} - \text{CH} = \text{CH} \\ || \\ \text{O} \end{array} : \delta = 7,6 \text{ ppm (s)}$$

OCH_3 : $\delta = 3,95$ ppm (s)



: $\delta = 8.6$ ppm (d)

EXEMPLE 16 : (PHENYL-3 PROPYL)-4 PIPERIDINE

Une suspension bien agitée contenant 19,7 g de (phényl-3 propyl)-4 pyridine [préparée selon K.B. PRASAD et Coll. J. Chem. Soc. Ser. C, 1969, 2134] en solution dans 300 ml d'acide acétique et 2 g d'oxyde de platine ADAMS est maintenue, à température ambiante, sous une pression d'hydrogène correspondant à une surpression de 50 mm d'eau par rapport à la pression atmosphérique, jusqu'à cessation de l'absorption de gaz.

Le platine est ensuite séparé par filtration puis la solution acétique est concentrée. Le résidu est dilué par 300 ml d'eau, amené à pH 10 par addition de carbonate de potassium puis extrait par 2 fois 300 ml de chloroforme. Les fractions chloroformiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. On obtient 19,2 g d'un produit impur qui, après acidification par HCl et cristallisation dans l'acétone, fournit 18,8 g de (phényl-3 propyl)-4 pipéridine sous forme de chlorhydrate fondant à 167°C.

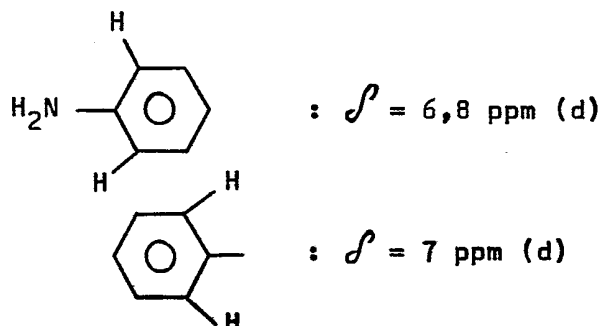
Analyse pour $C_{14}H_{21}N$, HCl

- <u>Calculé</u>	% C	70	% H	9,2	% N	5,85
- <u>Trouvé</u>	% C	70,15	% H	9,21	% N	5,69

EXEMPLE 17 : [(AMINO-4 PHENYL)-3 PROPYL]-4 PIPERIDINE

En hydrogénant, selon le procédé de l'exemple 16, 29,7 g de [(nitro-4 phényl)-3 propyl]-4 pyridine, on obtient un mélange dont les constituants sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange de 90 parties en volume de chloroforme et 10 parties en volume de diéthylamine). Après acidification par HCl des fractions séparées, on obtient 1,8 g de chlorhydrate d'[(amino-4 phényl)-3 propyl]-4 pipéridine qui fond à 250°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant $CDCl_3$) :



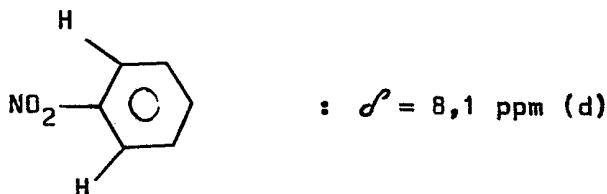
$\text{CH}_2\text{-Ar}$ et $\text{CH}_2\text{-N}$: $\delta = 2,2$ à $3,2$ ppm (m)

La [(nitro-4 phényl)-3 propyl]-4 pyridine, produit de départ, est préparée comme suit :

Dans une solution refroidie à 5°C , constituée de 10,3 ml d'acide acétique pur et 18,6 ml d'acide sulfurique à 98 %, on introduit lentement, goutte à goutte, 25 g de (phényl-3 propyl)-4 pyridine. Lorsque cette addition est terminée, on refroidit la solution obtenue à -15°C et coule, goutte à goutte, un mélange sulfonitrique constitué de 9 ml d'acide nitrique et 18,6 ml d'acide sulfurique à 98 %. Pendant toute la durée de l'addition on maintient la température du milieu réactionnel en dessous de $+10^\circ\text{C}$. L'addition est terminée en une heure. La solution jaune obtenue est jetée dans 600 g d'un mélange eau + glace. On amène à pH 11 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium et extrait par deux fois 200 ml d'éther. Les phases étherées rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. On obtient 29,7 g de [(nitro-4 phényl)-3 propyl]-4 pyridine.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant CDCl_3) :

$(\text{CH}_2) - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)$: $\delta = 2,1$ ppm (m)
 $\text{CH}_2 - \text{Ar}$: $\delta = 2,8$ ppm (m)



EXEMPLE 18 : (ACETYLAMINO-2 PHENYL)-1 (PIPERIDYL-4)-3
 PROPANONE-1

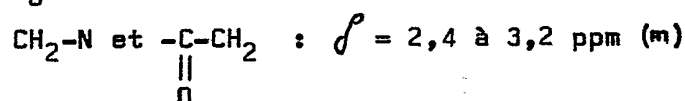
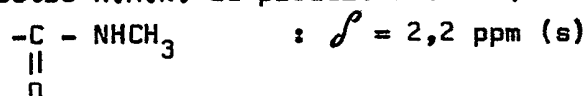
Une suspension bien agitée constituée de 43,5 g d'(acétylamino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1, 4,3 g d'oxyde de platine ADAMS et 450 ml d'acide acétique est maintenue, à température ambiante, sous une pression d'hydrogène correspondant à une surpression de 50 mm d'eau par rapport à la pression atmosphérique, jusqu'à absorption de 8 équivalents d'hydrogène.

Le platine est ensuite séparé par filtration puis la solution acétique est concentrée. Le résidu est dilué par 500 ml

d'eau, amené à pH 10 par une solution concentrée d'hydroxyde de sodium puis extrait par 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par deux fois 50 ml d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées.

On obtient ainsi 38,4 g d'un produit huileux brun qui, après acidification à pH 5 par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther, est transformé en chlorhydrate. La recristallisation du chlorhydrate brut dans l'éthanol fournit 26 g d'(acétylamino-2 phényl)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 217°C.

Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant CDCl_3) :



L'(acétylamino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1, produit de départ, est préparée comme suit :

On met en contact 45 g d'(amino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 (produit de l'exemple 14) avec 13,5 ml d'anhydride acétique. Après 10 mn à 100°C, la solution obtenue est refroidie, diluée par 80 ml d'eau puis amenée lentement (en maintenant la température à 5°C) jusqu'à pH 6 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium. Après agitation pendant une heure, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché à 80°C sous vide. On obtient 53 g d'(acétylamino-2 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 propène-2 one-1 qui fond à 130°C.

EXEMPLE 19 : (METHOXY-4 PHENYL)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANONE-1

Une suspension de 49 g de (benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (méthoxy-4 phényl)-1 propanone-1 dans 490 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N est chauffée 5 heures au reflux. Après refroidissement, on amène le pH à 3-4 par addition d'une lessive de soude, puis extrait par 500 ml d'éther l'acide benzoïque formé.

La phase aqueuse séparée est alcalinisée par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium puis extraite par 250 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 39 g de produit brut qui,

dilués dans 240 ml d'éthanol et acidifiés par 10 ml d'une solution 7N d'acide chlorhydrique dans l'éther, fournissent 12 g de (méthoxy-4 phényl)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 168°C.

5 Analyse pour $C_{15}H_{21}NO_2$, HCl

- <u>Calculé</u>	% C	63,4	% H	7,76	% N	4,94
- <u>Trouvé</u>	% C	63,81	% H	7,90	% N	4,71

EXEMPLE 20 : [(PIPERIDYL-4)-3 PROPYL]-2 PHENOL

Une solution bien agitée contenant 23 g d'(hydroxy-2
10 phényl)-1 (pyridyl-4)-3 hydroxy-3 propanone-1 (préparée selon
CORVAISIER Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 528) en solution dans 340 ml
d'acide acétique pur et 5 g de charbon palladié à 10 % de palladium
est maintenue à 80°C sous une pression d'hydrogène correspondant à
15 une surpression de 50 ml d'eau par rapport à la pression atmosphé-
rique, jusqu'à cessation de l'absorption du gaz.

Après refroidissement, le charbon palladié est séparé par
filtration, puis la solution acétique est concentrée. On obtient
11,5 g d'une huile incolore qui, après recristallisation dans un
mélange isopropanol-acétate d'éthyle, fournit 5,3 g de [(pipéridyl-
20 4)-3 propyl]-2 phénol qui fond à 152°C.

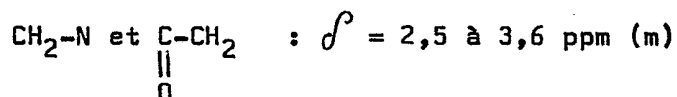
Analyse pour $C_{14}H_{21}NO$

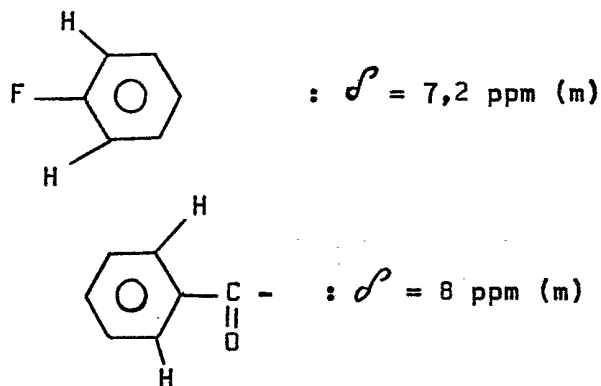
- <u>Calculé</u>	% C	76,71	% H	9,59	% N	6,39
- <u>Trouvé</u>	% C	76,49	% H	9,51	% N	6,42

EXEMPLE 21 : (FLUORO-4 PHENYL)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANONE-1

25 On opère comme à l'exemple 19, en partant de 12 g de
(benzoyl-1 pipéridyl-4)-3 (fluoro-4 phényl)-1 propanone-1. Après
acidification du produit brut obtenu par une solution d'acide chlo-
hydrique dans l'éther, on obtient 6,5 g de chlorhydrate de (fluoro-
4 phényl)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 qui fond à 188°C.

30 Spectre R.M.N. du produit obtenu (solvant $CDCl_3$) :





EXEMPLE 22 : (METHOXY-4 PHENYL)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANOL-1

A une suspension de 10,2 g de (méthoxy-4 phényl)-1
 5 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 dans 130 ml de tétrahydrofurane sec, maintenue à 5°C et sous atmosphère d'azote, on ajoute, par petites portions, 2,8 g d'hydruure d'aluminium et de lithium. Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est porté à 60°C pendant 5 heures puis refroidi à 0°C. On ajoute alors très lentement, en
 10 maintenant cette température, 25,2 ml d'eau. Les produits minéraux sont filtrés et lavés par deux fois 50 ml de chlorure de méthylène chaud. Les solutions organiques rassemblées sont concentrées par évaporation du solvant. L'huile obtenue est mise en solution dans 150 ml d'isopropanol et traitée par 7,4 g d'acide fumarique. On ob-
 15 tient finalement ainsi 7,8 g de (méthoxy-4 phényl)-1 (pipéridyl-4)-3 propanol-1 sous forme de son fumarate.

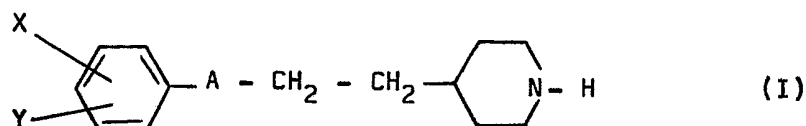
Analyse pour 3 ($C_{15}H_{23}NO_2$), 2 ($C_4H_4O_4$)

- <u>Calculé</u>	% C	65	% H	7,86	% N	4,29
- <u>Trouvé</u>	% C	64,8	% H	7,92	% N	4,19

20 Les composés de formule (I) présentent des activités antidépressive, anxiolytique et antiarythmique. Ils peuvent être utilisés en thérapeutique humaine pour le traitement de divers troubles psychiques à composante dépressive et anxieuse et pour le traitement des arythmies.

R E V E N D I C A T I O N S -----

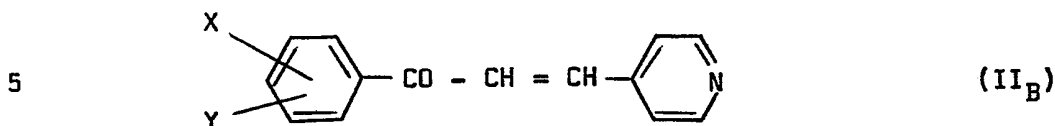
1) Composés chimiques de formule :



dans laquelle ou bien A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - ou CHOH et X et Y sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène ou des groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, hydroxy, amino, monoalkylamino ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou amino substitué par un groupe alkylsulfonyl ayant 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe alkylcarbonyl ayant 1 à 5 atomes de carbone, ou par un groupe aroyle, ou bien A représente un groupe CH₂, Y est alors un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, hydroxy, amino, monoalkylamino ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou amino substitué par un groupe alkylsulfonyl ayant 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe alkylcarbonyl ayant 1 à 5 atomes de carbone, par un groupe aroyle et X est alors un atome d'halogène ou un groupe alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant 2 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, hydroxy, amino, monoalkylamino ayant 1 à 4 atomes de carbone ou amino substitué par un groupe alkylsulfonyl ayant 1 à 4 atomes de carbone, par un groupe alkylcarbonyl ayant 1 à 5 atomes de carbone ou par un groupe aroyle.

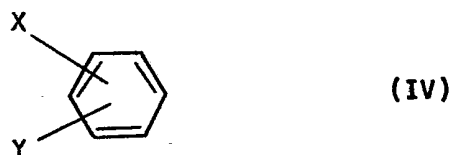
2) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe CHOH caractérisé en ce qu'il consiste à réduire les composés correspondants selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ - .

3) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$, caractérisé en ce qu'il consiste à hydrogéner catalytiquement de façon ménagée les composés de formule :

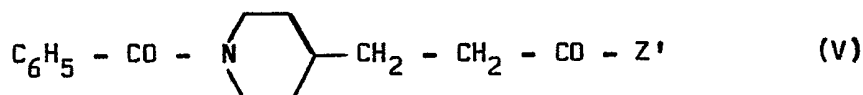


dans laquelle X et Y ont les significations qu'ils ont dans la formule (I) de la revendication 1 lorsque dans cette même formule A est CO.

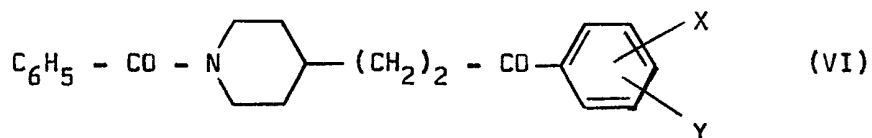
10 4) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-}$, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir, en présence d'un catalyseur de Friedel et Crafts, un dérivé benzénique de formule :



15 dans laquelle X et Y ont les significations qu'ils ont dans la formule (I) de la revendication 1 lorsque dans cette même formule A est CO, avec un dérivé pipéridinique de formule :



dans laquelle Z' est un groupe OH ou un atome d'halogène, et à hydrolyser le composé de formule :



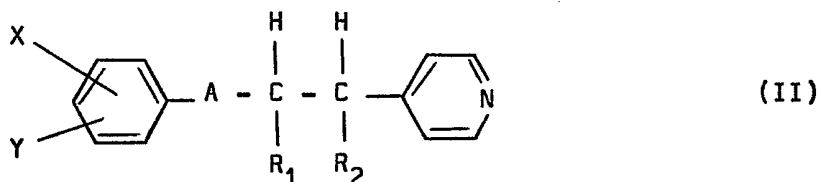
ainsi formé.

- 5) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe CH_2 , caractérisé en ce qu'il consiste à réduire les composés correspondants de formule (I) dans lesquels A est un groupe $-\text{C}-$ ou leurs dérivés N-benzoylés.



- 6) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe CH_2 , caractérisé en ce qu'il consiste à hydrogéner catalytiquement les composés pyridiniques de formule :

10



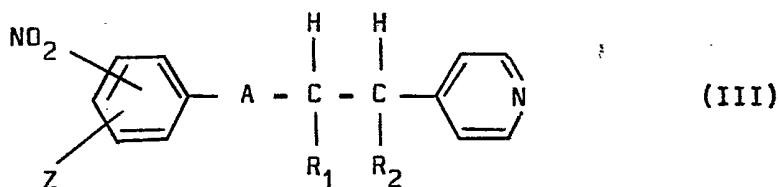
dans laquelle A est $-\text{C}-$, CHOH ou CH_2 , X et Y ont les significations qu'ils ont dans la formule (I) de la revendication 1 lorsque



- 15 dans cette même formule A est CH_2 , R_1 représente un atome d'hydrogène, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe OH , R_1 et R_2 pouvant en outre former ensemble une liaison simple.

- 7) Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans lesquels A est un groupe CH_2 et l'un au moins des substituants X et Y est un groupe NH_2 , caractérisé en ce qu'il consiste à hydrogéner catalytiquement les composés de formule :

20



dans laquelle A est $\begin{array}{c} - \text{C} - \\ || \\ \text{O} \end{array}$, CHOH ou CH₂, Z a les mêmes signifi-

- 5 tions que Y dans la formule (I) de la revendication 1, R₁ est un atome d'hydrogène, R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupe OH, R₁ et R₂ pouvant en outre former ensemble une liaison simple.