

# Synthèse et activité anti-dépressive potentielle de nouvelles triazine-1,2,3 ones-4

Gérard FERRAND<sup>1</sup>, Hervé DUMAS<sup>1</sup>, Jean-Claude DEPIN<sup>2</sup> et Gilles CHAVERNAC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département Chimie, et

<sup>2</sup>Département Pharmacologie, Centre de Recherches LIPHA, 115, avenue Lacassagne, B.P. 8481, 69359 Lyon Cedex 08, France

(Reçu le 3 novembre 1986, accepté le 9 mars 1987)

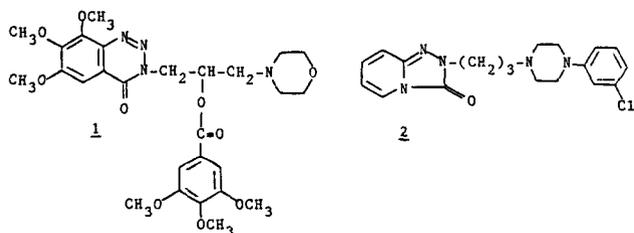
**Résumé** — Une série de triazine-1,2,3 ones-4 a été synthétisée et étudiée pour son activité anti-dépressive potentielle comparativement à la trazodone **2**. Plusieurs de ces composés ont manifesté une potentialisation des effets centraux de l'hydroxy-5 tryptophane (5-HTP) supérieure à celle de la trazodone, notamment la [[(chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 **3** et la [[(chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 hydroxy-2 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 **16**.

**Summary** — **Synthesis of new 1,2,3-triazin-4-ones as potential anti-depressants.** A series of 1,2,3-triazin-4-ones was prepared and examined for potential anti-depressive activity by comparison with trazodone **2**. Several of them show a potentiation of the central effects of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) higher than trazodone, particularly 3-[3-[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]-propyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one **3** and 3-[[3-[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]2-hydroxy]propyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one **16**.

1,2,3-triazin-4-ones / phenylpiperazines / anti-depressants

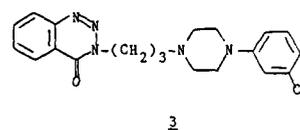
## Introduction

Les 3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 ont été largement étudiées [1]. Elles présentent en effet un certain nombre de propriétés biologiques leur conférant un intérêt tant dans le domaine phytosanitaire [2, 3] que pharmaceutique comme en témoigne la découverte récente d'un médicament anti-angoreux, le razinodil **1** [4]. En outre, l'activité de ces 3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 sur le SNC est connue [5, 6]. Pour notre part, nous avons cherché à obtenir des produits du type de la trazodone **2** [7] en remplaçant dans cette dernière le noyau 2H-triazolo-1,2,4 [4,3-a]pyridinone-3 par un noyau 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4.



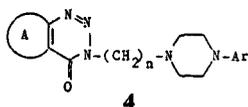
La trazodone, prescrite dans le traitement de la dépression, a un profil pharmacologique complexe [8]. Il semble que le blocage du recaptage neuronal présynaptique de

la sérotonine soit, d'après la théorie monoaminergique de la dépression, responsable de l'effet thérapeutique [9]. On a également invoqué une stimulation directe des récepteurs centraux de la sérotonine par un métabolite, la méthachlorophénylpipérazine [10]. Nous avons choisi comme critère d'activité pharmacologique, la potentialisation des effets centraux du 5-hydroxytryptophane (5-HTP) traduisant l'hyperactivité sérotoninergique. Ce test est usuellement pratiqué dans le dépistage pharmacologique des anti-dépresseurs agissant au niveau de la transmission nerveuse sérotoninergique [11].



Le premier de nos produits obtenu **3** ayant manifesté au triage une activité supérieure à celle de la trazodone **2**, nous avons étendu notre étude à la synthèse d'analogues structuraux résultant d'une part de la modulation de la chaîne en position 3 (produits **18–37**) et d'autre part de la modification de la benzotriazine par introduction de substituants sur le noyau benzénique (produits **36–47**) ou par remplacement du noyau benzénique par un hétéro-

cycle (produits 48—53). Le présent mémoire décrit la synthèse et l'étude pharmacologique des produits de formule générale 4.



## Chimie

Les produits de formule 4 ont été préparés selon deux procédés. Leurs caractéristiques physiques sont consignées dans les Tableaux I et II. Les rendements indiqués sont ceux obtenus dans des condensations uniques, et il n'a pas été procédé à leur optimisation.

### Procédé 1 (4, n = 3)

Une phénylpipérazine de formule 5 est alcoylée par le bromo-1 chloro-3 propane. Le chlorure 6 obtenu est condensé sur une 3H-triazine-1,2,3 one-4 7 (Schéma 1, méthodes A, B ou C).

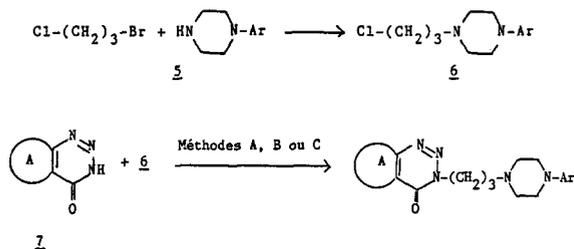


Schéma 1.

La réaction est souvent accompagnée de la formation en petite quantité d'un produit secondaire, auquel nous avons attribué dans l'exemple ci-dessous (Schéma 2) la structure 8 sans que les données spectrales (cf. protocoles expérimentaux) ne nous permettent d'exclure totalement la structure bêtaïnique 9.

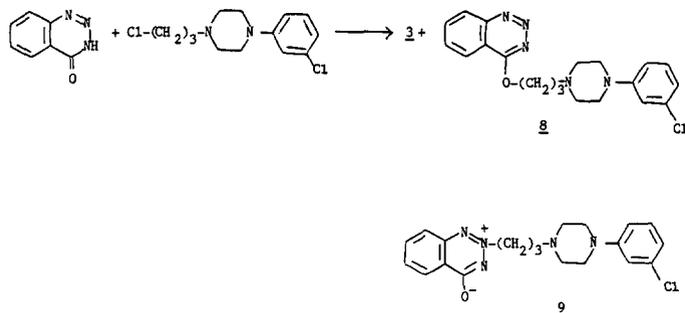


Schéma 2.

L'importance de cette réaction secondaire est favorisée par l'utilisation d'un solvant polaire comme le formamide ou à un moindre degré l'éthylène-glycol. Inversement, l'utilisation d'un solvant non-polaire tel que le dioxane-1,4 limite beaucoup cette réaction.

### Procédé 2 (4, A = benzène)

Les 3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 de cette étude ont aussi été obtenues selon la séquence réactionnelle représentée dans le Schéma 3.

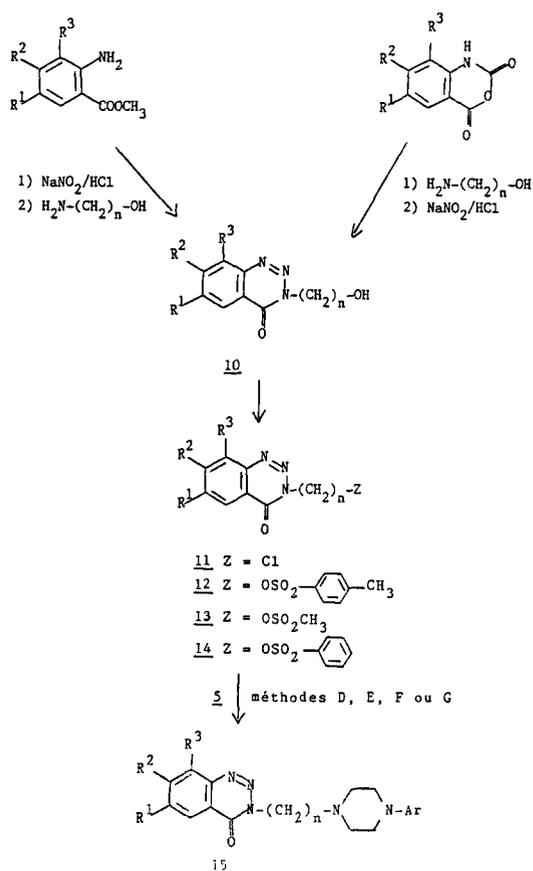
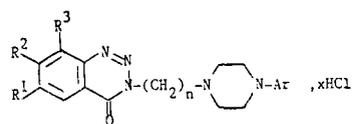


Schéma 3.

Une ( $\omega$ -hydroxyalcoyl)-3-3H-benzotriazinone de formule 10 est transformée de manière conventionnelle en chlorure 11, tosylate 12, mésylate 13 ou benzènesulfonate 14. Le traitement de ces intermédiaires par une arylpipérazine 5 conduit aux composés 15 attendus (méthodes D, E, F ou G).

D'autres modifications de chaîne ont été étudiées. Nous avons en particulier cherché à connaître quelle pourrait être, dans la structure du produit le plus actif 3, l'influence d'un substituant hydroxyle sur le carbone 2 de la chaîne propyle. Le produit désiré, 16 a été obtenu par addition de la chlorhydrine 17 sur la 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 (Schéma 4).

Tableau I.



Composé	Ar	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	x	Méthode <sup>a</sup>	J <sup>a</sup>	F(°C) <sup>b</sup>	Solvant	Rdt (%)	Formule brute	Analyse
3		3	H	H	H	0	A [12]		92-94 <sup>b</sup>		66	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
							B [12]				58		
							C [12]				50		
							D				42		
							E				52		
							F				24		
							G				38		
18		3	H	H	H	1	A [12]		232-234 <sup>b</sup>		48	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
19		3	H	H	H	1	D		232-234 <sup>b</sup>		57	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
20		3	H	H	H	1	A [12]		205-207 <sup>b</sup>		55	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
21		3	H	H	H	1	A [12]		225-226 <sup>b</sup>		56	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, F, N
22		3	H	H	H	1	D		208-210 <sup>b</sup>		39	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, F, N
23		3	H	H	H	1	A [12]		215-217 <sup>b</sup>		54	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
24		3	H	H	H	0	B [12]		72-73 <sup>c</sup>		62	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, N
25		3	H	H	H	0	A [12]		86-87 <sup>d</sup>		62	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, N
26		3	H	H	H	0	A [12]		86-88 <sup>d</sup>		54	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N
27		3	H	H	H	0	A [12]		63-65 <sup>c</sup>		62	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N
28		3	H	H	H	0	A [12]		111-113 <sup>d</sup>		42	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N
29		3	H	H	H	2	B [12]		204-206 <sup>e</sup>		14	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C, H, Cl, N
30		3	H	H	H	1	B [12]		234-235 <sup>d</sup>		53	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, F, N
31		3	H	H	H	1	E		233-233,5 <sup>b</sup> (déc.)		45	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N

Tableau I (suite).

Composé	Ar	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	x	Méthode [ ] <sup>a</sup>	F(°C) solvant	Rdt (%)	Formule brute	Analyse
32		2	H	H	H	1	D	225-227 <sup>a</sup>	57	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
33		4	H	H	H	0	E	107,5-109,5 <sup>c</sup>	53	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
34		2	H	H	H	1	E	225-227 <sup>a</sup>	54	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, Cl, N
35		6	H	H	H	0	E	62-64 <sup>d</sup>	33	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, N
36		6	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	0	E	131-133 <sup>d</sup>	34	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	C, H, N
37		3	Cl	H	H	2	A [13]	223-225 <sup>b</sup>	45	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
38		3	NO <sub>2</sub>	H	H	1	A [14]	239-241 <sup>b</sup>	19	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C, H, Cl, N
39		3	NH <sub>2</sub>	H	H	0	A	158-160 <sup>d</sup>	31	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O	C, H, Cl, N
40		3	Cl	H	H	1	A [13] D	228-230,5 <sup>b</sup>	62 18	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
41		3	H	Cl	H	1	A [13]	218-220 <sup>b</sup>	55	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
42		3	H	H	Cl	1	A [6]	225-227 <sup>a</sup>	38	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
43		3	Cl	H	Cl	1	B [13]	256-259 <sup>a</sup>	15	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
44		3	CH <sub>3</sub>	H	H	1	A	232-234 <sup>e</sup>	53	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	C, H, Cl, N
45		3	CH <sub>3</sub> O	H	H	1	A [15]	211-213 <sup>b</sup>	36	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C, H, Cl, N
46		3	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	1	A [16]	235-237 <sup>b</sup>	37	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	C, H, Cl, N
47		3	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	1	A [17]	199-201 <sup>b</sup> (déc.)	36	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	C, H, Cl, N

<sup>a</sup>Référence bibliographique décrivant l'obtention de la 3H-triazine-1,2,3 one-4 7 correspondante.

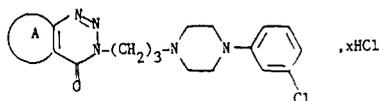
<sup>b</sup>Ethanol.

<sup>c</sup>Pentane—acétate d'éthyle.

<sup>d</sup>Hexane—acétate d'éthyle.

<sup>e</sup>Ethanol—DMF.

Tableau II.



Composé		x	Méthode <sup>a</sup> J <sup>a</sup>	F(°C) <sup>solv.</sup>	Rdt (%)	Formule brute	Analyse
48		1	A [18]	220-226 <sup>b</sup>	43	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	C, H, Cl, N, S
49		1	A [18]	163-164, <sup>b</sup>	63	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	C, H, Cl, N, S
50		1	B [19]	240-245 <sup>e</sup> (déc.)	43	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	C, H, Cl, N, S
51		0	B [20]	134-136 <sup>f</sup>	30	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>6</sub> O	C, H, Cl, N
52		1	B [21]	231-233 <sup>e</sup>	56	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O	C, H, Cl, N
53		0	B [22]	183-185 <sup>e</sup> (déc.)	16	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>6</sub> O	C, H, Cl, N

<sup>a</sup>Référence bibliographique décrivant l'obtention de la 3H-triazine-1,2,3 one-4 7 correspondante.

<sup>b</sup>Ethanol.

<sup>c</sup>Ethanol—DMF.

<sup>f</sup>Ethanol—eau.

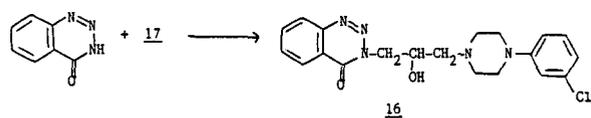
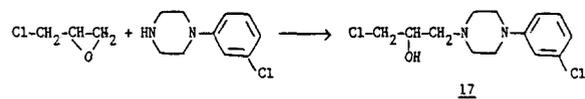


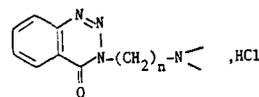
Schéma 4.

Enfin, nous avons remplacé la phénylpipérazine par une phénylpipéridine, une anilino-4 pipéridine ou une phényl-4 cyclohexylamine. Les caractéristiques des composés obtenus (54—57) sont données dans le Tableau III. Les synthèses se font selon les méthodes décrites ci-dessus et sont explicitées dans les protocoles expérimentaux.

## Résultats et Discussion

Les produits de formule générale 4 ont été comparés au chlorhydrate de trazodone dans le test de potentialisation

Tableau III.



Composé	-N<	n	Méthode <sup>a</sup> J <sup>a</sup>	F(°C) <sup>solv.</sup>	Rdt (%)	Formule brute	Analyse
54		3	A [12]	213-216 <sup>b</sup>	39	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O	C, H, Cl, N
55		3	A [12]	226-229 <sup>b</sup> (déc.)	63	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	C, H, Cl, N
56		2	G	245-246 <sup>e</sup>	36	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>4</sub> O	C, H, Cl, F, N
57		3	E	267-269 <sup>b</sup> (déc.)	44	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O	C, H, Cl, N

<sup>a</sup>Référence bibliographique décrivant l'obtention de la 3H-triazine-1,2,3 one-4 7 correspondante.

<sup>b</sup>Ethanol.

<sup>e</sup>Ethanol—DMF.

des effets centraux du 5-HTP chez la souris décrit par T. A. Pugsley et W. Lippmann [23]. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV.

Dans les produits 18—30, la nature des substituants du noyau phényle de la phénylpipérazine varie. La plupart de ces produits sont plus actifs que la trazodone par voie intrapéritonéale (i.p.). Les substituants les plus favorables sont un groupe méthoxy en position *para* (28 et 29) et surtout un atome de chlore en position *meta* (3 et 30). Dans les produits 38—47, le noyau benzénique de la benzotriazine a été substitué. Bien que certains de ces produits soient plus actifs que la trazodone, on peut dire que l'introduction de tout substituant sur la benzotriazine diminue l'activité par rapport au produit non-substitué 3. La longueur de la chaîne carbonée entre benzotriazine et phénylpipérazine (32—36) a une grande influence sur l'activité qui est maximum si  $n = 3$ . Une certaine activité subsiste encore lorsque la chaîne est raccourcie ( $n = 2$ ), mais disparaît totalement lorsque la chaîne est rallongée ( $n = 4$  ou 6). Comme pour la trazodone, il est nécessaire d'avoir une chaîne à 3 atomes de carbone.

L'introduction d'un groupe hydroxyle en position 2 de cette chaîne carbonée (16) ne modifie pas sensiblement l'activité.

Le remplacement du noyau benzénique de la benzotriazine par un noyau thiophénique (48—50) donne des produits d'activité non-négligeable. En particulier, par voie i.p., la 3H-thiéno[2,3-d]triazine-1,2,3 one-4 8 est aussi puissante que 3 ou 16.

Le remplacement du noyau benzénique de la benzo-

Tableau IV.

Composé	Potentialisation des effets centraux du 5-HTP <i>DE</i> <sub>50</sub> (mg/kg) et limites de confiance à 95%	
	Voie i.p.	Voie p.o. <sup>a</sup>
Trazodone chlorhydrate	20 (13—30)	25 (20—31)
3	3 (1,6—5,9)	5,5 (3,5—8,8)
8, HCl	> 27	N.T.
16	3,3 (1,7—6,4)	6,8 (5,2—9)
18	12 (8—18)	N.T.
19	> 27	N.T.
20	8,5 (3,7—19,2)	N.T.
21	14 (11—19)	24 (18—33)
22	> 27	N.T.
23	4,9 (4—6)	34 (17—69)
24	15 (6—34)	37 (16—87)
25	> 27	N.T.
26	> 27	N.T.
27	8,8 (5,1—15,1)	36 (21—61)
28	11 (9—15)	12 (7—22)
29	12 (9—16)	18 (13—25)
30	8,5 (5,6—12,7)	7,8 (5,2—11,8)
31	> 27	N.T.
32	24 (16—36)	N.T.
33	> 27	N.T.
34	> 27	N.T.
35	> 27	N.T.
36	> 27	N.T.
37	5,4 (3,3—8,8)	17 (11—26)
38	> 27	N.T.
39	> 27	N.T.
40	14 (9—23)	N.T.
41	10 (8—13)	N.T.
42	12 (7—19)	20 (13—30)
43	> 27	N.T.
44	7,7 (5,2—11,3)	13 (8—20)
45	> 27	N.T.
46	> 27	N.T.
47	30 (18—52)	N.T.
48	3 (1,3—7,5)	14 (7—27)
49	24 (12—44)	N.T.
50	13 (10—18)	N.T.
51	> 27	N.T.
52	13 (6—27)	N.T.
53	> 27	N.T.
54	> 27	N.T.
55	> 27	N.T.
56	> 27	N.T.
57	> 27	N.T.

<sup>a</sup>N.T. = non-testé.

triazine par un noyau pyridinique donne des résultats dépendant fortement de la position de l'atome d'azote de ce noyau pyridinique. C'est ainsi que la 3H-pyrido-[3,4-d]benzotriazine-1,2,3 one-4 **52** est nettement plus active que la 3H-pyrido[3,2-d]benzotriazine-1,2,3 one-4 **51**. L'introduction d'un noyau imidazole (**53**) est, elle, tout à fait néfaste à l'activité.

Toutes les modifications importantes consistant à remplacer la phénylpipérazine par une phénylpipéridine (**54**, **55**), une anilino-pipéridine (**56**) ou une phénylcyclohexylamine (**57**) sont également néfastes.

Tous les composés testés se sont révélés peu toxiques puisque leurs doses létales 50 p.o. chez la souris sont supé-

rieures à 1 g/kg. En particulier, le composé le plus actif **3** possède une dose létale 50 supérieure à 3 g/kg.

Les composés **3** et **16** qui présentent le meilleur niveau d'activité aussi bien i.p. (6—7 fois la trazodone) que p.o. (3—5 fois la trazodone), ont été retenus pour étude complémentaire.

## Protocoles expérimentaux

### Chimie

Avec la collaboration technique de A. Laudet, Y. Desaintjean et D. Jacob.

Les points de fusion non-corrigés ont été déterminés sur un appareil Gallenkamp.

Les analyses centésimales (C, H, Cl, F, N, S) effectuées par le Service Central d'Analyse du CNRS ont donné des résultats conformes aux formules moléculaires indiquées ( $\pm 0,4\%$  de la théorie).

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Beckman Acculab 2, les spectres UV sur un appareil Kontron Uvikon 80 et les spectres de RMN <sup>1</sup>H sur un appareil Varian T60, l'étalon interne étant le tétraméthylsilane; ils sont en accord avec les structures proposées.

### Procédé 1 (méthodes A, B et C)

#### Préparation des (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipérazines 6

Les (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipérazines **6** nécessaires à la synthèse des produits finaux selon le procédé 1 sont décrites dans la littérature [24—31] à l'exception de la (chloro-3 fluoro-4 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine et de la (chloro-3 propyl)-1 diméthoxy-3,4 phényl)-4 pipérazine obtenues en opérant selon J. Bourdais [25].

(Chloro-3 fluoro-4 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine. Eb<sub>1,5</sub> = 160—170°C, Rdt = 81%.

(Chloro-3 propyl)-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pipérazine. Non-distillée, Rdt = 80%.

#### Préparation des 3H-triazine-1,2,3 ones-4 7

Les 3H-triazine-1,2,3 ones-4 **7** nécessaires à la synthèse des produits finaux selon le procédé 1 sont décrites dans la littérature (références bibliographiques indiquées dans les Tableaux I—III) à l'exception des deux représentants ci-dessous.

Méthyl-6-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue selon S. M. Gadekar et E. Ross [13] par diazotation de l' amino-2 méthyl-5 benzamide [32]. F = 219—220°C (éthanol), Rdt = 60%, Anal. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (C, H, N).

Amino-6-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Une solution de 4 g (0,021 mol) de nitro-6-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 [14] dans 500 ml d'éthanol est hydrogénée à pression atmosphérique et à température ambiante en présence d'1 g de Pd/C 5% (humidité 50%) pendant 2 h. Après filtration et concentration à sec, on obtient 3,4 g d' amino-6-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 que l'on utilise sans purification. F = 250—260°C.

#### Préparation des [(aryl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-3-3H-triazine-1,2,3 ones-4 4 (n = 3)

[(Chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 **3**: *Méthode A*. Un mélange de 90,5 g (0,615 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 [12], de 168 g (0,615 mol) de (chloro-3 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine [24] et de 86 g (0,615 mol) de carbonate de potassium dans 3200 ml d'acétonitrile est porté à reflux pendant 6 h.

Après refroidissement, les produits minéraux sont éliminés par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est filtré sur silice (éluant: hexane—acétate d'éthyle, 1:4). La concentration de l'éluat fournit la [(chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 **3**. Elle est purifiée par recristallisation dans l'éthanol (Rdt = 66%). F = 92—94°C. Anal. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O (C, H, Cl, N). IR:  $\nu$  (C=O) = 1685 cm<sup>-1</sup>. UV:  $\lambda_{\max}$  = 287,4; 254,0; 210,4 nm. RMN:  $\delta$  [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—Pip—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Cl-3)] = 4,62 ppm (t). Son chlorhydrate est préparé par dissolution de la base dans l'éthanol, addition de 2,5 équivalents molaires d'HCl 33% puis évaporation

à sec. Il est purifié par recristallisation dans l'éthanol. F = 201—203°C. Anal. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O (C, H, Cl, N).

En poursuivant l'élué sur la silice au moyen d'acétate d'éthyle, on obtient le composé de structure **8** (ou **9**). IR:  $\bar{\nu}$  (C=N) = 1640 cm<sup>-1</sup>. UV:  $\lambda_{\max}$  = 333,5; 249,9; 208,9 nm. RMN:  $\delta$  [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—Pip—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(Cl-3)] = 4,79 ppm (t). Son chlorhydrate est préparé comme ci-dessus. F = 224—226°C (éthanol). Anal. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O (C, H, Cl, N).

**Méthode B.** Une solution de 170,2 g (0,623 mol) de (chloro-3 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine dans 230 ml de DMF est ajoutée goutte à goutte à 80°C à un mélange de 91,7 g (0,623 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 87 g (0,623 mol) de carbonate de potassium et de 1400 ml de DMF. Le chauffage est poursuivi 1 h après la fin de l'addition à 80°C. Le milieu réactionnel traité comme dans la méthode A conduit à **3** (Rdt = 58%).

**Méthode C.** Un mélange de 49 g (0,33 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 91 g (0,33 mol) de (chloro-3 phényl)-1 (chloro-3 propyl)-4 pipérazine, de 46 g (0,33 mol) de carbonate de potassium et de 880 ml de dioxanne-1,4 est porté à reflux pendant 14 h. Après refroidissement, les produits minéraux sont éliminés par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est concrétisé dans l'hexane et recristallisé dans l'éthanol pour donner **3** (Rdt = 50%).

#### Procédé 2 (méthodes D—G)

**Préparation des (hydroxyalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 10**  
(Hydroxy-2 éthyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Préparée selon E. M. Van Heyningen [33].

(Hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue en opérant selon E. M. Van Heyningen [33] à partir d'antranilate de méthyle. F = 84—85°C (hexane—acétate d'éthyle), Rdt = 62%, Anal. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (C, H, N).

Obtenue également selon A. J. Barker et coll. [34] à partir d'anhydride isatoïque. Rdt = 75%.

**Chloro-6 (hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4.** Obtenue en opérant selon A. J. Barker et coll. [34] à partir d'anhydride chloro-5 isatoïque. F = 102—104,5°C (hexane—acétate d'éthyle), Rdt = 74%, Anal. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (C, H, Cl, N).

(Hydroxy-4 butyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Une solution de 32,7 g (0,301 mol) de chloro-4 butanol-1 dans 235 ml de DMF est ajoutée goutte à goutte, à température ambiante, à un mélange de 27,7 g (0,188 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 et de 28,6 g (0,207 mol) de carbonate de potassium dans 235 ml de DMF. Le milieu réactionnel est porté à 80°C pendant 3 h, puis après filtration, est concentré sous vide et chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane—acétate d'éthyle, 1:4). L'éluat est concentré sous vide et le résidu obtenu est concrétisé dans l'hexane pour donner 24,2 g d'(hydroxy 4 butyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 que l'on utilise sans autre purification. (Rdt = 59%). F = 47—49,5°C.

(Hydroxy-6 hexyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Préparée comme ci-dessus à partir de 14,7 g (0,1 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 15,2 g (0,11 mol) de carbonate de potassium dans 125 ml de DMF et de 21,8 g (0,16 mol) de chloro-6 hexanol-1 dans 125 ml de DMF (éluant: hexane—acétate d'éthyle, 1:3). (Rdt = 64%). Eb<sub>0,7-1,5</sub> = 180—210°C.

**Diméthoxy-6,7 (hydroxy-6 hexyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4.** Un mélange de 8 g (0,039 mol) de diméthoxy-6,7-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 [16], de 5,9 g (0,046 mol) de carbonate de potassium et de 8,4 g (0,062 mol) de chloro-6 hexanol-1 dans 80 ml de DMF est porté à 80°C pendant 10 h. Après refroidissement, le précipité formé est filtré, lavé successivement au DMF et à l'eau, puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 3,2 g de diméthoxy-6,7 (hydroxy-6 hexyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 que l'on utilise sans autre purification. (Rdt = 27%) F = 160—162°C.

**Préparation des (chloroalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 11**  
Les (chloroalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 **11** sont préparées selon K. Hasspacher et G. Ohnacker [35].

(Chloro-2 éthyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Produit décrit [35].

(Chloro-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue à partir de l'(hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 70—72°C (éthanol). Rdt = 51%, Anal. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O (C, H, N).

**Chloro-6 (chloro-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4.** Obtenue à partir de la chloro-6 (hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 102—105°C, Rdt = 39%.

**Préparation des (p-toluènesulfonyloxyalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 12**

Les (p-toluènesulfonyloxyalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 **12** sont préparées selon A. J. Barker et coll. [34].

[(p-Toluènesulfonyloxy)-2 éthyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Produit décrit [34].

[(p-Toluènesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue à partir de l'(hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 76—77°C (hexane—acétate d'éthyle), Rdt = 67%, Anal. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (C, H, N, S).

[(p-Toluènesulfonyloxy)-4 butyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue à partir de l'(hydroxy-4 butyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 80—84°C, Rdt = 69%.

[(p-Toluènesulfonyloxy)-6 hexyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Obtenue à partir de l'(hydroxy-6 hexyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 50°C, Rdt = 48%.

**Diméthoxy-6,7 [(p-toluènesulfonyloxy)-6 hexyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4.** Obtenue à partir de la diméthoxy-6,7 (hydroxy-6 hexyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. F = 99—103°C, Rdt = 35%.

**Préparation des (méthanesulfonyloxyalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 13**

[(Méthanesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. A une solution maintenue à 0°C de 22,1 g (0,107 mol) d'(hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 dans 535 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 16,2 g (0,16 mol) de triéthylamine, puis goutte à goutte, 15,9 g (0,139 mol) de chlorure de méthanesulfonyle. L'agitation est poursuivie 20 min à 0°C, puis le milieu réactionnel est versé sur de la glace. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de bicarbonate de sodium et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est concrétisé dans l'hexane et recristallisé dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. (Rdt = 78%) F = 102—103°C. Anal. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (C, H, N, S).

**Préparation des (benzènesulfonyloxyalcoyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 ones-4 14**

[(Benzènesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4. Ce produit s'obtient en opérant comme ci-dessus à partir de 40 g (0,195 mol) d'(hydroxy-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 29,6 g (0,293 mol) de triéthylamine et de 68,9 g (0,39 mol) de chlorure de benzènesulfonyle dans 1 l de chlorure de méthylène. (Rdt = 62%) F = 71—74°C.

**Préparation des [(aryl-4 pipérazinyl-1) alcoyl]-3-3H-benzotriazine 1,2,3 ones-4 4 (A = benzène)**

[(Chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 **3**: **Méthode D.** Une solution de 7,8 g (0,035 mol) de (chloro-3 propyl)-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 13 g (0,066 mol) de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine et de 100 mg d'iode de potassium dans 70 ml d'acétonitrile est portée à reflux pendant 34 h. Le chlorhydrate de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine formé est séparé par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par filtration sur silice (éluant: hexane—acétate d'éthyle, 1:3). L'éluat est concentré sous vide et le résidu est recristallisé dans l'éthanol pour donner **3**. (Rdt = 42%).

**Méthode E.** Un mélange de 7,2 g (0,02 mol) de [(p-toluènesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 3,9 g (0,02 mol) de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine, de 3,1 g (0,022 mol) de carbonate de potassium et de 50 ml de DMF est agité 8 h à température ambiante, puis 1 h à 80°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol pour donner **3**. (Rdt = 52%).

**Méthode F.** Un mélange de 11,3 g (0,04 mol) de [(méthanesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 7,8 g (0,04 mol) de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine, de 6,2 g (0,044 mol) de carbonate de potassium et de 100 ml de DMF est agité à température ambiante pendant 2 h, puis à 90°C pendant 6 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est repris par l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est concentrée et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner 3. (Rdt = 24%.)

**Méthode G.** Un mélange de 8,6 g (0,025 mol) de [(benzènesulfonyloxy)-3 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 4,9 g (0,025 mol) de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine, de 3,5 g (0,025 mol) de carbonate de potassium et de 100 ml de DMF est agité à température ambiante pendant 8 h, puis à 80°C pendant 2 h. Après refroidissement, les minéraux sont éliminés par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'eau et extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol pour donner 3. (Rdt = 38%.)

#### Autres procédés

**Préparation de la [(chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 hydroxy-2 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 16**

(Chloro-3 hydroxy-2 propyl)-1 (chloro-3 phényl)-4 pipérazine 17. A une solution de 49,2 g (0,25 mol) de (chloro-3 phényl)-1 pipérazine dans 250 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 23,1 g (0,25 mol) d'épichlorhydrine. La solution incolore obtenue est agitée 8 h à température ambiante; il se forme une faible précipité qui est éliminé par filtration. La solution est concentrée à sec et le résidu blanc obtenu est recristallisé dans l'éther. (Rdt = 67%.) F = 79,5—81,5°C.

[[ (Chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1]-3 hydroxy-2 propyl]-3-3H-benzotriazine-1,2,3 one-4 16. Un mélange de 7,4 g (0,05 mol) de 3H-benzotriazine-1,2,3 one-4, de 14,5 g (0,05 mol) de (chloro-3 hydroxy-2 propyl)-1 (chloro-3 phényl)-4 pipérazine 17 et de 7,6 g (0,055 mol) de carbonate de potassium dans 240 ml d'acétonitrile est porté à reflux pendant 8 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré. Le solide obtenu est lavé successivement à la soude diluée, à l'eau, à l'acétonitrile puis est recristallisé dans un mélange d'éthanol et de DMF. (Rdt = 50%.) F = 164—166°C. Chlorhydrate: F = 224—226,5°C (décomp.) (éthanol). Anal. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (C, H, Cl, N).

**Préparation des amines pour la synthèse des composés 54—57 du Tableau III**

(Chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine. Préparée selon K. Pelz et M. Protiva [36].

(Chloro-3 phényl)-4 (chloro-3 propyl)-1 pipéridine:  $\beta$ -(Chloro-3 phényl) glutarimide. Un mélange de 22,7 g (0,0935 mol) d'acide (chloro-3 phényl)-3 glutarique [37], de 60 ml d'eau et de 25 ml d'ammoniaque 34% est porté progressivement à 190°C sur bain d'huile et maintenu 30 min à cette température. Après refroidissement, le résidu est recristallisé dans l'éthanol. (Rdt = 61%.) F = 188,5—191°C.

(Chloro-3 phényl)-4 pipéridine. Une suspension de 12,8 g (0,0572 mol) de  $\beta$ -(chloro-3 phényl) glutarimide dans 120 ml de THF est ajoutée en 30 min à une suspension de 6 g (0,158 mol) de LiAlH<sub>4</sub> dans 390 ml d'éther. La réaction est exothermique. Le milieu réactionnel est agité 3 h à température ambiante. L'excès d'hydrure est détruit par addition de 6 ml d'eau, puis de 4,7 ml de soude 20% et enfin de 22,5 ml d'eau. Après le traitement habituel, on distille l'huile obtenue. (Rdt = 81%.) Eb<sub>3</sub> = 107—123°C.

(Chloro-3 phényl)-4 (chloro-3 propyl)-1 pipéridine. Un mélange de 13,2 g (0,067 mol) de (chloro-3 phényl)-4 pipéridine, de 12,6 g (0,08 mol) de bromo-1 chloro-3 propane et de 11,1 g (0,08 mol) de carbonate de potassium dans 55 ml de DMF est agité pendant 10 h à température ambiante, puis est abandonné une nuit au repos. Les produits minéraux sont éliminés par filtration; le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther. La phase éthérée est lavée à la saumure et séchée sur sulfate de sodium. Après concentration, le résidu est distillé. (Rdt = 47%.) Eb<sub>3</sub> = 158—166°C.

(Fluoro-4 anilino)-4 pipéridine. Préparée selon J. W. Cole et R. Hallas [38].

trans-Phényl-4 cyclohexylamine. Préparée selon M. Carissimi et coll. [39].

#### Pharmacologie

Avec la collaboration technique de Mesdames F. Benayoun, V. Darne et A. M. Guillermin.

#### Animaux

Les essais pharmacologiques ont été pratiqués sur des souris Swiss provenant de l'élevage IFFA—CREDO, 69210 L'Arbresle.

#### Produits

Les produits étaient placés en suspension dans de la méthylcellulose à 0,5% pour la voie orale et à 0,25% pour la voie i.p. Les volumes administrés étaient respectivement de 20 et 10 ml/kg.

#### Statistiques

Les doses efficaces ont été calculées à partir des droites de régression logarithmiques. Les limites de confiance à 95% ont été calculées selon J. Lellouch et P. Lazar [40].

#### Potentialisation des effets centraux du 5-HTP

Nous avons utilisé la méthode décrite par T. A. Pugsley et W. Lippmann [23]. Des souris femelles, groupées en lots de 8 (cages en polycarbonate mesurant 24 × 15 × 12 cm) sont traitées i.p. ou p.o. avec les produits de l'étude et reçoivent respectivement 30 ou 60 min après, 300 mg/kg/i.p. de DL-5-HTP. 30 min plus tard, les souris sont observées individuellement, hors de la cage, par une personne ignorant l'attribution des lots. L'observation dure 1 min. On cote chacun des critères suivants: excitation, tremblements, extension des pattes postérieures, hochements de tête.

#### Références

- 1 Kobylecki R. J. & McKillop A. (1976) in: *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Katritzky A. R. & Boulton A. J., eds.), Vol. 19, Academic Press, New York, pp. 215—278
- 2 Lorenz W., Brevet américain 2.758.115, 7 août 1956; *Chem. Abstr.* (1957) 51, 2888 h
- 3 Ivy E. E., Brazzel J. R., Scales A. L. & Martin D. J. (1955) *J. Econ. Entomol.* 48, 293—295
- 4 Stachel A., Beyerle R., Nitz R. E., Resag K. & Schraven E., Brevet allemand 1.926.076, 26 nov. 1970; *Chem. Abstr.* (1971) 74, 42391 m
- 5 Petersen S., Herlinger H., Tietze E. & Siefken W. (1962) *Angew. Chem.* 74, 855—861
- 6 N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Brevet néerlandais 6.603.319, 18 sept. 1967; *Chem. Abstr.* (1968) 68, 114665 e
- 7 Palazzo G. & Silvestrini B., Brevet américain 3.381.009, 30 avril 1968; *Chem. Abstr.* (1968) 69, 52144 u
- 8 Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M. & Avery G. S. (1981) *Drugs* 21, 401—429
- 9 Rawls N. (1982) *Drug Intell. Clin. Pharm.* 16, 7—13
- 10 Fong M. H., Garattini S. & Caccia S. (1982) *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 674—675
- 11 Pinder R. M. (1981) *Encephale* 7, 371—380
- 12 Weddige A. & Finger H. (1887) *J. Prakt. Chem.* 35, 262
- 13 Gadekar S. M. & Ross E. (1961) *J. Org. Chem.* 26, 613—615
- 14 Adamson J., Forster D. L., Gilchrist T. L. & Rees C. W. (1971) *J. Chem. Soc. C*, 981—988
- 15 Archer J. G., Barker A. J. & Smalley R. K. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1169—1173
- 16 Kathawala F. G., Brevet américain 3.678.166, 18 juillet 1972; *Chem. Abstr.* (1972) 77, 114437 t
- 17 Cassella Farberwerke Mainkur A. G., Brevet français 2.048.612, 23 avril 1971; *Chem. Abstr.* (1972) 76, 3907 f
- 18 Sauter F. & Deinhammer W. (1973) *Monatsch. Chem.* 104, 1586—1592
- 19 Wilson J. D. & Youssefyeh R. D., Brevet américain 4.239.887, 16 déc. 1980; *Chem. Abstr.* (1981) 94, 139849 t
- 20 Stanovnik B. & Tisler M. (1972) *Org. Prep. Proc. Int.* 4, 55—57

- 21 Debeljak-Sustar M., Stanovnik B., Tisler M. & Zrimsek Z. (1978) *J. Org. Chem.* 43, 393—397
- 22 Fulmer Shealy Y., Struck R. F., Holum L. B. & Montgomery J. A. (1961) *J. Org. Chem.* 26, 2396—2401
- 23 Pugsley T. A. & Lippmann W. (1977) *Experientia* 33, 57—59
- 24 Pollard C. B., Lauter W. M. & Nuessel N. O. (1959) *J. Org. Chem.* 24, 764—767
- 25 Bourdais J. (1968) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3246—3249
- 26 Witte E. C., Stach K., Thiel M., Roesch A. & Roesch E., Brevet allemand 2.133.924, 23 nov. 1972; *Chem. Abstr.* (1973) 78, 43521 y
- 27 Winter W., Thiel M., Stach K., Schaumann W. & Roesch A., Brevet allemand 2.245.061, 28 mars 1974; *Chem. Abstr.* (1974) 80, 146205 u
- 28 Braun F., Thiel M., Stach K., Roesch E. & Roesch A., Brevet allemand 2.335.432, 30 jan. 1975; *Chem. Abstr.* (1975) 82, 156371 a
- 29 Fujita H., Shimoji Y., Kojima S., Nishino H., Kamoshita K., Endo K., Kobayashi S., Kumakura S. & Sato Y. (1977) *Sankyo Kenkyusho Nempo* 29, 75—98
- 30 Kanno T., Gaino M., Yamamura M., Ishida R. & Shintomi K., Brevet européen 34.284, 26 août 1981; *Chem. Abstr.* (1982) 96, 35302 j
- 31 Thieme P. C., Steiner G., Rohr W., Lenke D., Gries J., Weifenbach H., Teschendorf H. J., Hofmann H. P. & Kreiskott H., Brevet européen 56.866, 4 août 1982; *Chem. Abstr.* (1982) 97, 216232 c
- 32 Wasti K., Lemke T. F. & Mosher M. W. (1974) *Synthesis* 570—571
- 33 Van Heyningen E. M. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6562—6565
- 34 Barker A. J., Paterson T. M., Smalley R. K. & Suschitzky H. (1970) *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 2203—2208
- 35 Hasspacher K. & Ohnacker G., Brevet américain 3.316.262, 25 avril 1967; *Chem. Abstr.* (1967) 67, 64445 q
- 36 Pelz K. & Protiva M. (1967) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 2840—2853
- 37 Gootjes J. & Nauta W. T. (1965) *Recl. Trav. Chim.* 84, 1183—1199
- 38 Cole J. W. & Hallas R., Brevet américain 3.686.187, 22 août 1972; *Chem. Abstr.* (1972) 77, 139823 d
- 39 Carissimi M., d'Ambrosio R., Grumelli E., Milla E. & Ravenna F. (1966) *Farmaco (Pavia)* 21, 155—171
- 40 Lellouch J. & Lazar P. (1974) in: *Méthodes statistiques en expérimentation biologique*, Flammarion, Paris