

# Hydrazidones à action antihypertensive: étude des dichloroaryl-hydrazones acylées

Christian CAVE<sup>1</sup>, Hervé GALONS<sup>1</sup>, Marcel MIOCQUE<sup>1</sup>, Pierre RINJARD<sup>2</sup>, Gilles TRAN<sup>2</sup> et Pierre BINET<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique (UA CNRS 496), Faculté de Pharmacie, rue J.B. Clément, F. 92290 Châtenay-Malabry;

<sup>2</sup>Laboratoire de Pharmacologie, CPF-MERAM, F. 77020 Melun Cédex; et

<sup>3</sup>Laboratoire de Zoologie, Faculté de Pharmacie, rue J.B. Clément F. 92290 Châtenay-Malabry, France

(Reçu le 31 mai 1989; accepté le 27 juin 1989)

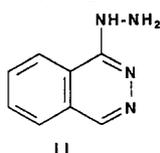
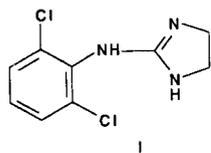
**Résumé** – Une série de dichloroarylhydrazones acylées a été synthétisée et testée sur le rat spontanément hypertendu. On a constaté que les deux chlores en position 2 et 6, comme dans la clonidine, ne sont pas indispensables à l'activité antihypertensive, puisque des activités notables sont observées avec des composés 2,4 ou 3,4-dichlorés. Une activité a même été observée dans le cas de certains dérivés substitués par un chlore en 2 et un fluor en 6, ou par un chlore en 2 et un groupement nitré en 6.

**Summary** – **Antihypertensive actions of hydrazidones: study of acylated dichloroarylhydrazones.** A series of acylated dichloroarylhydrazones has been prepared and evaluated on spontaneously hypertensive rats (SHR). The presence of 2-Cl and 6-Cl aromatic substituents in a clonidine like position is not required since derivatives bearing 2- and 4-chloro as well as 3- and 4-chloro substituents exert antihypertensive activities. Activity is also maintained in certain 2,6-disubstituted derivatives where one of the chlorine atoms is replaced by F or NO<sub>2</sub>.

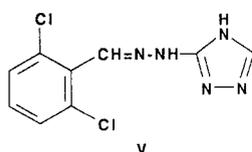
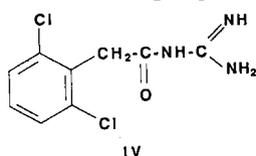
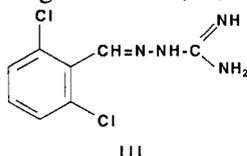
antihypertensive activity / acylated dichloroarylhydrazones

## Introduction

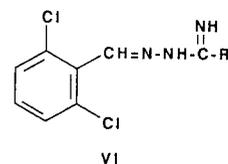
A la suite de la clonidine (**I**) et de l'hydralazine (**II**), de nombreuses molécules ont été synthétisées en vue d'améliorer l'activité antihypertensive et de limiter les inconvénients de ces deux médicaments [1, 2].



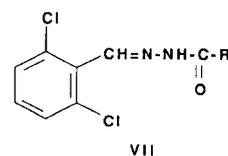
La combinaison d'un motif hydrazinique ou guanidinique avec un support dichloro-2,6 phényle a conduit notamment à des composés actifs comme le guanabenz (**III**), la guanfacine (**IV**) et la nébidrazine (**V**) [1,2].



Des activités antihypertensives ont été mises en évidence dans des semicarbazones dérivées du dichloro-2,6 benzaldéhyde [3] et, plus récemment [4], dans des formamidrazones de type (**VI**).



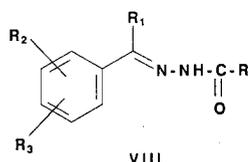
Le présent travail a pour point de départ l'investigation d'une série d'acylhydrazones simples de formule (**VII**).



Certains termes de cette série avaient été protégés par un brevet [5–7] pour leur action dépressive du système nerveux central et, par surcroît, crédités d'une action "hypotensive" sur le Rat, *per os*, à des doses allant de 10 à 100 mg/kg.

Notre but a été de compléter l'étude de cette activité au sein de ce groupe chimiquement homogène, de dégager l'intérêt des composés actifs en fonction de leur toxicité et

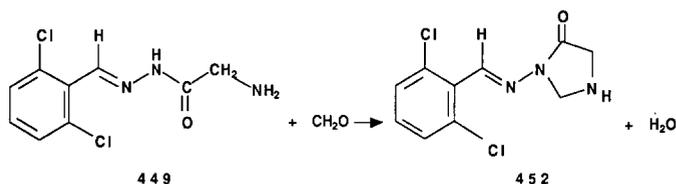
d'étendre le travail à des termes voisins en faisant varier notamment la nature de R et la position des deux chlores, et en étudiant leur remplacement par quelques autres substituants, selon le modèle structural global (VIII).



## Chimie

La synthèse des composés décrits comporte 2 stades: On condense un ester R-COOEt avec l'hydrazine généralement à chaud en solution éthanolique. L'hydrazide R-CONH-NH<sub>2</sub> cristallise par refroidissement (*méthode A*) ou après évaporation du solvant (*méthode B*) et est ensuite lavé. Dans quelques cas, la condensation est conduite à 0°C en solution dans l'éther éthylique. Il est indispensable à ce stade d'éliminer, par lavage, l'hydrazine qui peut, par une double réaction, conduire à une azine dont l'élimination est parfois délicate. Pour le terme R=OEt, on a utilisé le carbazate d'éthyle commercial.

L'hydrazide formé est condensé dans l'éthanol ou dans un mélange eau-éthanol avec un dérivé carbonyle: dichloro-2,6 benzaldéhyde, dichloro-2,4 benzaldéhyde, dichloro-3,4 benzaldéhyde, dichloro-2',4' acétophénone, dichloro-2'5' acétophénone, dichloro-3'4' acétophène, chloro-2 nitro-6 benzaldéhyde. Le composé **452** est obtenu par cyclisation du dérivé aminé **449** à l'aide du formaldéhyde:



La structure des composés préparés a été vérifiée par RMN <sup>1</sup>H.

## Pharmacologie

### Toxicité

le calcul de la DL<sub>50</sub> est effectué sur la Souris Swiss (origine: OF1-Iffa Crédo "Les Oncins" - 69210 L'Arbresle).

Chaque lot est composé de 5 mâles et 5 femelles. Les animaux reçoivent une injection intrapéritonéale unique du produit à essayer. Ils sont surveillés pendant 15 jours. La droite de régression est alors tracée, et les limites fiduciaires calculées par la méthode de Litchfield et Wilcoxon [8].

### Activité sur Rat spontanément hypertendu

Les essais sont effectués sur des Rats mâles Spontanément Hypertendus (SHR - provenance: Iffa Crédo) âgés de 12 semaines pesant environ 250 ± 10 g.

La tension artérielle est mesurée par la méthode non sanglante oscillométrique 1 h après injection intrapéritonéale du produit à essayer.

L'enregistrement s'effectue sur Physiograph Narco.

La dose minimale active (DMA) recherchée doit faire baisser la pression artérielle de 15 mm de mercure; de plus, les résultats obtenus doivent être significatifs par rapport au même groupe d'animaux avant l'injection de l'échantillon. La diminution de l'hypertension artérielle est maximum 1 h après l'administration du produit.

## Discussion

Certains composés décrits dans les brevets [5-7] n'ont pas manifesté un niveau d'activité appréciable. Nos critères sont plus sévères que ceux retenus par les auteurs du brevet qui prennent en considération des doses minimales allant jusqu'à 100 mg/kg.

L'examen du Tableau I montre que, sur le modèle structural VII, la modulation du substituant R ne conduit qu'à 3 molécules vraiment actives (**428**, **449** et **481**) sur les 23 essayées.

On voit (Tableau II) que les deux chlores en position 2 et 6 ne sont pas une condition indispensable à l'activité: certaines molécules portant les chlores en 2 et 4 (**433** et **607**) ou en 3 et 4 (**524** et **612**) sont actives.

Le remplacement d'un des chlores par F ne supprime pas l'activité dans le composé **526** (Cl-2, F-6); de même le remplacement d'un chlore par un groupement nitro (dérivé **522**: Cl-2, NO<sub>2</sub>-5) peut conduire à un composé actif. Cette dernière modulation semble toutefois peu favorable, puisque, à côté du composé chloronitré **522** qui manifeste une activité, quatre homologues sont totalement inactifs (**382**, **383**, **392** et **478**).

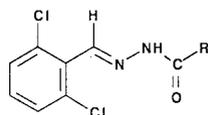
Le reste substituant la fonction hydrazide joue, lui aussi, un rôle important dans l'activité. Les molécules actives ont été recensées principalement dans les séries où R = OEt, R = C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, HCl. Dans ce dernier cas, la substitution du NH<sub>2</sub> par des restes COOEt (**457**) ou CO-COOEt (**458**) fait disparaître l'activité mais aussi la très forte toxicité observées dans le cas du composé **449**. De même, la cyclisation de **449** en **452** fait disparaître l'activité.

La comparaison de couples ne variant que par la nature de R<sub>1</sub> (R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> identiques) fait apparaître pour R = H et R = CH<sub>3</sub>: inactivité dans les 2 cas (cas de **608** comparé à **611**; de **613** comparé à **614**); inactivité pour R = H et apparition d'activité pour R = CH<sub>3</sub> (comparaison de **431** et **433**); inactivité pour R = CH<sub>3</sub> et apparition d'activité pur R = H (comparaison de **607** et **609**).

En conclusion, partant d'une série de dichloro-2,6 benzylidène hydrazines acylées, nous avons établi que le motif dichloro-2,6 n'est pas indispensable à l'activité anti-hypertensive: des activités sont observées également avec des dérivés chloro-2 fluoro-6 benzylidène, chloro-2 hydroxy-6 benzylidène, dichloro-2,3 ou 2,4 benzylidène.

Nos résultats ne permettent pas de conclure, au niveau de R<sub>1</sub>, en faveur de CH<sub>3</sub> ou de H. En ce qui concerne la nature de R, les directions les plus intéressantes sont R = -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, HCl; R = -C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R = OEt.

Tableau I.



Référence	R	Rdt %	P.F. (°C)	Méthodes	DMA <sup>c</sup> mg/kg I.P.	DL 50 mg/kg I.P.	Limites de significativité DL 50
426 <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub>	76	105 <sup>a</sup>	B,C	25***	260	224-301
427 <sup>d</sup>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	67	200 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>500	-
428	OEt	82	181 <sup>a</sup>	E	6,25*	215	188-245
449	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , HCl	59	260 <sup>b</sup>	H,E	6,25*	71	64-80
450 <sup>d</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61	231 <sup>a</sup>	A,D	50**	>400	-
451	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	71	241 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>400	-
454 <sup>d</sup>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	69	204 <sup>a</sup>	B,D	Inactif	351	262-469
455 <sup>d</sup>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	65	160 <sup>a</sup>	B,E	Inactif	298	213-415
457	CH <sub>2</sub> -NH-COOEt	75	142 <sup>a</sup>	F,H	Inactif	>400	-
458	CH <sub>2</sub> -NH-CO-COOEt	70	130 <sup>a</sup>	F,H	Inactif	>400	-
459 <sup>d</sup>	amino-2 phényle	72	228 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>500	-
460 <sup>d</sup>	pyridyle-3	62	213 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>400	-
461 <sup>d</sup>	CH <sub>2</sub> -CN	68	230 <sup>a</sup>	B,D	Inactif	>500	-
462	CONH <sub>2</sub>	72	270 <sup>a</sup>	B,D	Inactif	>400	-
465	CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	68	166 <sup>a</sup>	A,D	25*	395	350-445
466	CHOHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	210 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>500	-
467	triméthoxy-3,4,5 phényle	72	220 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>500	-
468	cyclopropyle	65	210 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>500	-
474 <sup>d</sup>	pyridyle-2	57	204 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	120	105-148
476	thio-2 éthyle	69	138 <sup>a</sup>	B,D	Inactif	>450	-
477	amino-2 thiazolyl-4 méthyle	71	204 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>800	-
481	méthoxyméthyle	76	165 <sup>a</sup>	A,D	6,25**	125	105-138
483	oxo-2 pyrrolidine-5	45	256 <sup>a</sup>	B,D	Inactif	>400	-
<b>Atenolol</b>					25***	-	-
<b>Prazosine</b>					1,25***	-	-
<b>Clonidine</b>					0,05***	-	-
<b>Captopril</b>					25,0**	-	-

<sup>a</sup>Recristallisé de l'éthanol. <sup>b</sup>Recristallisé du méthanol. <sup>c</sup>Dose minimum active sur le Rat spontanément hypertendu. <sup>d</sup>Composé décrit [5-7]. Significativité: \* =  $P < 0,05$ , \*\* =  $P < 0,01$ , \*\*\* =  $P < 0,001$ .

## Protocoles expérimentaux

### Chimie

Les microanalyses, exécutées sur appareil Perkin-Elmer 240, ont donné des résultats conformes aux normes habituelles. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été établis sur Varian T 60.

### Synthèses des acylhydrazines

#### Méthode A

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 30 ml d'éthanol absolu, 0,1 mol d'ester puis 0,105 mol d'hydrazine. Le mélange est porté au reflux de l'éthanol durant 3 h puis on refroidit à 0°C.

L'acylhydrazine précipite et on la sépare par filtration. Elle est lavée à l'éthanol absolu froid puis à l'éther.

#### Méthode B

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit 30 ml d'éthanol absolu; 0,1 mol d'ester correspondant puis 0,105 mol d'hydrazine.

Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, la solution est traitée à l'évaporateur rotatif jusqu'à obtention d'un solide qui est filtré et lavé à l'éthanol absolu froid puis à l'éther.

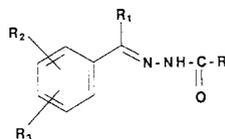
#### Méthode C

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit successivement 25 ml d'éther éthylique et 0,1 mol d'ester. Le mélange est porté à 0°C et l'on ajoute, sous agitation, l'hydrazine (0,105 mol). Quand l'addition est terminée, l'agitation est maintenue 2 h à température ambiante. Le précipité ainsi obtenu est filtré puis lavé à l'éthanol absolu froid puis à l'éther éthylique.

#### Cas particulier de la glycinoylhydrazine (H)

On mélange sans solvant le glycinate d'éthyle et l'hydrazine en quantité

Tableau II.



Référence	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R	Rdt %	P.F. (°C)	Méthodes	DMAc mg/kg I.P.	DL 50 mg/kg I.P.	Limites de significativité DL 50
607	Cl-4	Cl-2	H	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	69	178 <sup>a</sup>	B,D	12,5*	>250	-
608 <sup>d</sup>	Cl-4	Cl-3	CH <sub>3</sub>	OEt	71	130 <sup>a</sup>	G	Inactif	283	240-334
609	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65	152 <sup>a</sup>	B,G	Inactif	156	132-182
611 <sup>e</sup>	Cl-4	Cl-3	H	OEt	77	138 <sup>a</sup>	E	Inactif	>400	-
612	Cl-4	Cl-3	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , HCl	58	260 <sup>b</sup>	E,H	12,5*	276	228-333
613	Cl-4	Cl-2	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , HCl	52	260 <sup>b</sup>	E,H	12,5***	50	28-77
614	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , HCl	45	260 <sup>b</sup>	G,H	Inactif	200	168-236
605	OH-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60	176 <sup>a</sup>	B,G	Inactif	>400	-
433 <sup>f</sup>	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	OEt	66	130 <sup>a</sup>	G	12,5**	150	100-195
522	NO <sub>2</sub> -5	Cl-2	H	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	66	174 <sup>a</sup>	B,D	12,5***	>400	-
526	F-6	Cl-2	H	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	58	164 <sup>a</sup>	B,D	6,25*	>400	-
523	Cl-5	Cl-2	CH <sub>3</sub>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65	171 <sup>a</sup>	B,G	Inactif	456	433-485
524 <sup>e</sup>	Cl-4	Cl-3	CH <sub>3</sub>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	69	176 <sup>a</sup>	B,G	3,12*	>200	-
478	NO <sub>2</sub> -6	Cl-2	H	OEt	71	194 <sup>a</sup>	E	Inactif	300	260-335
382	NO <sub>2</sub> -6	Cl-2	H	pyridyl-4	68	228 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>400	-
383	NO <sub>2</sub> -6	Cl-2	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75	230 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	>400	-
392	NO <sub>2</sub> -6	Cl-2	H	CH <sub>3</sub>	85	209 <sup>a</sup>	B,E	Inactif	>400	-
429	Cl-4	Cl-2	H	CH <sub>3</sub>	76	195 <sup>a</sup>	B,E	Inactif	170	141-204
430	Cl-4	Cl-2	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70	171 <sup>a</sup>	A,D	Inactif	160	106-192
431	Cl-4	Cl-2	H	OEt	72	155 <sup>a</sup>	E	Inactif	325	275-383
438	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	183 <sup>a</sup>	B,G	Inactif	200	171-234
432	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65	146 <sup>a</sup>	A,G	Inactif	200	142-280
470	Cl-4	Cl-2	CH <sub>3</sub>	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	65	152 <sup>a</sup>	B,G	Inactif	292	256-352

<sup>a</sup>Recristallisé de l'éthanol. <sup>b</sup>Recristallisé du méthanol. <sup>c</sup>Dose minimum active sur le Rat spontanément hyper-tendu. <sup>d</sup>Composé décrit dans [9]. <sup>e</sup>Composé décrit dans [9, 10]. <sup>f</sup>Composé décrit dans [11]. Significativité: \* =  $P < 0,05$ , \*\* =  $P < 0,01$ , \*\*\* =  $P < 0,001$ .

équimoléculaire et on agite durant 3 h à 90°C. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'éther puis on filtre après trituration de la masse ainsi obtenue.

#### Synthèse des hydrazines disubstituées

##### Méthode générale (D)

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on solubilise 0,05 mol d'acylhydrazine dans 50 ml d'alcool absolu bouillant. Dans un autre Erlenmeyer le dérivé du benzaldéhyde est dissous à chaud dans un minimum d'éthanol absolu. On ajoute alors lentement la solution bouillante de dérivé carbonyle à la solution bouillante d'acylhydrazine. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux durant 15 min. On laisse refroidir jusqu'à la température ambiante, puis l'on glace le mélange. Le précipité ainsi obtenu est essoré sur Büchner puis recristallisé dans le minimum d'éthanol.

Spectres de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) des composés préparés par cette méthode (TMS, δ ppm).

427: 0,9 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,4 (m, 1H, CH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

450: 7,4 (m, 6H arom.); 8,0 (m, 2H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

451: 1,6 à 2,1 (m, 11H, cyclohexyle); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, NH=N=).

454: 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 4,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

459: 6,5 à 7,7 (m, 7H arom.); 7,2 (éch. D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

460: 7,4 (m, 4H arom.); 8,20 (m, 1H arom.); 8,70 (m, 1H arom.); 9,0 (m, 1H, arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

430: 0,9 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,4 (m, 1H, CH); 7,4 (m, 2H arom.); 7,8 (m, 1H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,5 (éch. D<sub>2</sub>O, NH=N=).

453: 2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 3,30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH); 4,5 (m, 1H, CH-CO); 7,4 (m, 3H arom.); 7,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-CH-); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,5 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

461: 2,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (m, 3H arom.); 10,3 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N); 10,4 (s, 1H, CH=N).

465: 2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (s, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,5 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N).

466: 5,05 (s, 1H, CH-CO); 7,40 (m, 8H arom.); 7,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 10,4 (s, 1H, CH=O); 10,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

467: 3,85 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>O); 7,4 (m, 5H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

468: 0,75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,3 (m, 1H, CH); 7,3 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N=).

**476:** 2,4 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 3,6 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-S); 5,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, SH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**477:** 3,8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,2 (éch. D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,1 (s, 1H, CH=C); 10,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**481:** 3,5 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**522:** 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 5,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,5 à 8,6 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**526:** 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 5,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,8 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 6H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

#### Variante E

Pour l'acétylhydrazine, la lactoylhydrazine, le carbazate d'éthyle, l'oxamoylhydrazine et le chlorhydrate de l'aminoacétylhydrazine, au lieu de solubiliser l'hydrazine dans l'alcool éthylique absolu, on utilise un mélange éthanol-eau (50/50).

Spectres de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) des composés préparés par cette méthode (TMS, δ ppm).

**426:** 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**428:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,4 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**429:** 2,1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,4 (m, 2H arom.); 7,8 (m, 1H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**431:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,4 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (m, 2H arom.); 7,8 (m, 1H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**449:** 3,8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,4 (m, 3H arom.); 8,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>); 10,4 (s, 1H, CH=N-); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH).

**455:** 1,3 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,2 (m, 1H, CH-OH); 5,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,2 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=); 10,4 (s, 1H, CH=N-).

**462:** 7,4 (m, 3H arom.); 7,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 2H, NH<sub>2</sub>); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH=N).

**478:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,0 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,8 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, CH=N); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

#### Synthèse du composé 452

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et surmonté d'un dispositif de Dean et Stark, on introduit successivement 100 ml de toluène anhydre et 0,05 mol d'aminoacétyl-1 (dichloro-2,6 benzylidène)-2 hydrazine, puis, après obtention d'un mélange homogène, 1 g de polyoxyméthylène finement pulvérisé. Le milieu est porté au reflux du toluène (3 h). Après refroidissement et filtration, la solution est concentrée à sec. Le résidu est trituré avec de l'éther éthylique et les cristaux obtenus sont filtrés. Le produit est recristallisé dans l'éthanol.

RMN <sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>: δ ppm: 1,8 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N); 3,4 (m, 2H, CH<sub>2</sub> en α de CO); 3,8 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,4 (s, 1H, -CH=N-).

#### Variante F

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit successivement 100 ml de toluène anhydre et 0,05 mol d'aminoacétyl-1 (dichloro-2,6 benzylidène)-2 hydrazine, puis, après obtention d'un mélange homogène, on ajoute goutte à goutte 0,05 mol de chloroformiate d'éthyle (**457**) ou 0,05 mol de chloroxalate d'éthyle (**458**). Le milieu est porté au reflux (3 h). Après refroidissement et concentration, le produit cristallisé est recueilli par filtration sous vide et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

RMN <sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>: δ ppm: **457:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,8 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-N); 4,2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 4,2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 7,5 (m, 3H arom.); 10,2 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, HN-N=); 10,4 (s, 1H, CH=N).

**458:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,9 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-N); 4,2 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-O);

4,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, CH<sub>2</sub>-NH); 7,4 (m, 3H arom.); 10,2 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, HN-N=); 10,4 (s, 1H, CH=N).

#### Variante G

Dans un Erlenmeyer muni d'un système d'agitation magnétique et d'un réfrigérant, on solubilise 0,05 mol d'acylhydrazine dans 50 ml d'éthanol bouillant. On introduit alors peu à peu le dérivé carbonyle (0,05 mol). Le milieu réactionnel est porté au reflux durant 4 h. Après refroidissement, l'éthanol est distillé à l'évaporateur rotatif et le résidu repris par le minimum d'éthanol. Le composé ainsi obtenu est essoré sur bûchner puis recristallisé dans le minimum d'éthanol.

Spectres de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) des composés préparés par cette méthode (TMS, δ ppm).

**432:** 0,9 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub> en α de CH-); 1,4 (m, 1H, CH); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 7,3 (m, 2H arom.); 7,7 (m, 1H arom.); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**470:** 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> en α de C-OH); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 5,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,3 (m, 2H arom.); 7,7 (m, 1H arom.); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**523:** 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> en α de C-OH); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 5,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,2 (m, 2H arom.); 7,4 (m, 1H arom.); 10,5 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**524:** 1,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub> en α de C-); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 5,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, OH); 7,4 à 8,0 (m, 3H arom.); 10,6 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

Lorsque l'on condense un dérivé de l'acétophénone avec l'acétylhydrazine ou le carbazate d'éthyle, l'hydrazine est solubilisée dans un mélange éthanol-eau (50/50).

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (TMS, δ ppm): **433:** 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub> d'éthyle); 2,2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 4,4 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,3 (m, 2H arom.); 7,7 (m, 1H arom.); 10,4 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

**438:** 2,1 (s, CH<sub>3</sub>-CO-); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=N); 7,3 (m, 2H arom.); 7,7 (m, 1H arom.); 10,5 (éch. D<sub>2</sub>O, 1H, NH-N=).

#### Remerciements

Nous remercions Melle Sophie Mairesse-Lebrun qui a exécuté les analyses élémentaires.

#### Références

- Gross F. (ed.) (1977) *Antihypertensive Agents*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- Scriabine A. (ed.) (1980) *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*. Raven Press, New York
- Warren J.D., Woodward D.L. & Hargreaves R.T. (1977) *J. Med. Chem.* 20, 1520-1521
- Emilsson H. & Selander H. (1988) *Acta Pharm. Suec.* 25, 75-86
- Bruce W.F. (1973) Brevet US 3, 746, 703; *Chem. Abstr.* (1973), 79, 72422q
- Bruce W.F. (1974) Brevet US 3, 836, 580; *Chem. Abstr.* (1974), 81, 151818w
- Dusza W.F. (1975) Brevet US 3, 859, 281; *Chem. Abstr.* (1975), 82, 98016a
- Litchfield J.T. Jr. & Wilcoxon F. (1949) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96, 99-113
- Dusza J.P., Lindsay H.L., Child R.G & Bernstein S. (1975) Brevet US 3, 867, 425; *Chem. Abstr.* (1975), 82, 139758q
- Agripat S.A. (1967) Brevet Fr. 1, 572, 191; *Chem. Abstr.* (1970), 72, 66627c
- Lemieux R.U. & Raap R. (1972) Brevet US 3, 654, 294; *Chem. Abstr.* (1972), 77, 5448b