

## Thiéno- et isothiazolo [3,4-b]quinoxalines: synthèse, structure et étude pharmacologique

JM Vierfond<sup>1\*</sup>, L Legendre<sup>2</sup>, C Martin<sup>2</sup>, P Rinjard<sup>3</sup>, M Miocque<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie,  
34, rue du Jardin des Plantes, 86034 Poitiers;

<sup>2</sup>Laboratoire de Chimie Organique, URA 496, Faculté de Pharmacie,  
rue JB Clément, 92290 Châtenay-Malabry;

<sup>3</sup>Laboratoire de Pharmacologie, CPF-MERAM, 77020 Melun Cedex, France

(Reçu le 15 juin 1989; accepté le 14 septembre 1989)

**Résumé** — La synthèse de thiéno- et isothiazolo[3,4-b]quinoxalines par annélation de la quinoxaline a été codifiée. La stéréochimie de la jonction des cycles a été établie par RMN. Une étude biologique préliminaire a mis en évidence des activités antiinflammatoires notables: le composé **1** (hexahydro-1,3,3a,4,9,9a thiéno[3,4-b] quinoxaline dioxyde-2,2) a, sur le test à la carrageenine, une activité supérieure à celle de la phénylbutazone.

**Summary** — **Thieno- and isothiazolo[3,4-b] quinoxalines: synthesis, structure and pharmacological study.** *Thieno- and isothiazolo [3,4-b] quinoxalines have been prepared by annelation of quinoxaline. The stereochemistry of these molecules has been studied by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR. A preliminary biological study was performed for analgesic and anti-inflammatory activities. Among the studied compounds, 1,3,3a,4,9,9a-hexahydrothieno [3,4-b] quinoxaline 2,2-dioxide (1) shows potent anti-inflammatory activity in the carrageenin test.*

**sulphones / sulfoxides / thieno [3,4-b] quinoxaline / isothiazolo [3,4-b] quinoxaline / anti-inflammatory activity / analgesic activity**

### Introduction

Certaines sulfones [1] et certains sulfonanilides [2, 3] sont connus pour présenter des propriétés anti-inflammatoires. Ces molécules sont en général peu toxiques et présentent entre autre une activité analgésique. Ces antécédents nous avaient incités dans un premier temps, à engager une étude préliminaire (sulfone et sulfoxyde cycliques **1** et **2**) qui a mis en évidence une forte activité antiinflammatoire sur le test à la carrageenine. Ce résultat a entraîné le développement du travail dans les deux directions suivantes:

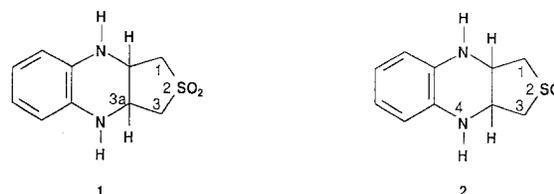
1), étendre la série sur le plan chimique à un groupe de thiéno [3,4-b] quinoxaline monoxydes et dioxydes et de isothiazolo [3,4-b] quinoxaline dioxydes;

2), compléter l'étude pharmacologique en étendant les résultats dans le domaine antiinflammatoire, et en évaluant d'éventuelles activités analgésiques.

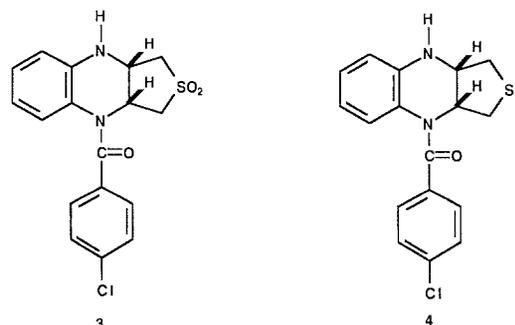
### Chimie

#### Synthèse

Les composés **1** et **2** résultent de l'annélation de la quinoxaline par attaque de carbanions de la diméthylsulfone ou du diméthylsulfoxyde [4].



Les produits **3** et **4** ont été préparés par acylation, au moyen du chlorure de l'acide parachlorobenzoïque en présence de triéthylamine, des composés **1** et **2**. Le dérivé **5** a été synthétisé à partir de la mésylbenzylamine dilithiée qui réagit avec la quinoxaline selon le Schéma 1.



\*Correspondance et tirés à part

A côté du dérivé **5**, on isole un dérivé **6**, issu d'une monoaddition, et qui se réoxyde spontanément en solution au contact de l'air ou encore par simple passage sur une colonne de silice pour donner **7**.

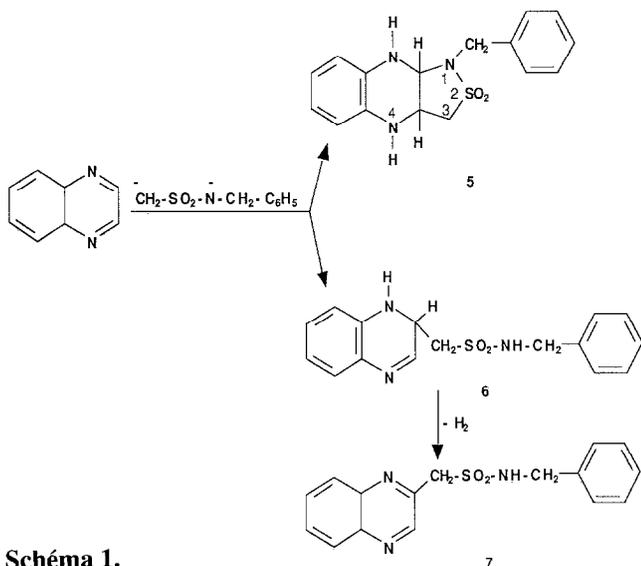


Schéma 1.

#### Structure

La stéréochimie des composés **1** et **2** n'avait pas été déterminée au cours de nos premières recherches [4] puisque la valeur du couplage  $H_{3a-9a}$  en RMN du proton, n'avait pas pu être mesurée. Seule, une symétrie présente dans les spectres de  $^1H$  et  $^{13}C$  RMN, permettait d'envisager une jonction *cis* des cycles thiophène dioxyde et tétrahydropyrazine.

L'introduction d'un reste benzoylé apporte un élément de dissymétrie dans les molécules **3** et **4**, qui permet de différencier sans ambiguïté les protons  $H_{3a}$  et  $H_{9a}$  en RMN  $^1H$  à 200 MHz.

La valeur du couplage  $J_{3a-9a} = 4$  Hz ainsi que l'examen des modèles moléculaires, montrent que la seule configuration compatible avec les données spectrales, est celle où les deux hydrogènes  $H_{3a}$  et  $H_{9a}$  sont en configuration *cis*. Nous en déduisons donc que la jonction est de type *cis* dans les composés **1** et **2**.

La structure du produit **5** a été déterminée également par RMN  $^1H$  à 200 MHz. Les spectres montrent un couplage  $J_{3a-9a} = 4$  Hz compatible avec une jonction *cis* des cycles pipérazine et isothiazolo dioxyde.

Les structures des composés **6** et **7** ont été déterminées par RMN  $^1H$  et  $^{13}C$ .

#### Pharmacologie

En fonction des antériorités citées plus haut, nous avons étudié, dans un premier temps, la toxicité aiguë, l'activité antiinflammatoire et l'activité analgésique.

L'étude pharmacologique a été réalisée par voie intrapéritonéale chez la souris Swiss CF mâle et femelle R. Janvier ou OF1 IOPS (IfFa Credo) ou CD1 Charles Rivers et chez le rat mâle et femelle Sprague-Dawley (Janvier) ou IOPS OFA (IfFa Credo). Les produits ont été administrés après mise en suspension dans une solution de gomme arabique à 3%.

#### Toxicité aiguë

Elle est étudiée sur des lots de 10 souris mâles et 10 souris femelles pour chaque dose de 100, 200, 300, 400 et 500  $mg \cdot kg^{-1}$  injectée par voie intrapéritonéale.

#### Activité antiinflammatoire

**Test de l'œdème à la carrageenine.** La technique utilisée est celle de Winter *et al* [5] qui consiste à injecter 0,1 ml d'une solution de la carrageenine à 1% sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure du rat, une heure après l'administration du produit à essayer par voie intrapéritonéale. Puis 3 h après, le volume de la patte du rat est mesuré. L'expérience est réalisée sur des groupes de 8 rats femelles OFA Iffa-Credo de  $170 \pm 10$  g les produits étant administrés par voie intrapéritonéale. Le témoin d'activité est la phénylbutazone.

#### Activité analgésique

**Test à la phénylbenzoquinone (PBQ).** Il consiste à mesurer le pourcentage de diminution de la douleur viscérale provoquée par injection d'une solution de phénylbenzoquinone par voie intrapéritonéale selon Siegmund *et al* [6]. On compte le nombre d'étirements effectués par chaque souris entre la 5<sup>e</sup> min et la 15<sup>e</sup> min qui suit l'injection de la PBQ. Il est pratiqué par voie intrapéritonéale sur des lots de 8 souris (mâles) CD1 Charles Rivers de  $20 \pm 2$  g.

**Etude de l'activité analgésique par la méthode de la plaque chauffante.** La technique d'Eddy [7] consiste à mesurer le temps de passage sur une plaque chauffante à 60°C 30 min après l'administration, par voie intrapéritonéale, du produit à essayer. Le test est effectué sur des lots de 6 souris mâles OF1 IOPS Iffa-Credo de  $20 \pm 2$  g.

**Potentialisation de l'analgésie morphinique par la méthode de la plaque chauffante.** Le protocole opératoire précédent est utilisé en injectant par voie sous cutanée une solution de morphine à la dose de  $0,012$   $mmol \cdot kg^{-1}$ . Le pourcentage d'activité analgésique est déterminé par rapport à la morphine.

**Activité antalgique par irradiation calorifique de l'extrémité de la queue du rat.** Le test D'Amour et Smith [8] consiste à administrer, par voie intrapéritonéale, le produit 30 et 90 min avant le passage

de l'animal sur un analgésimètre Sacrel comprenant une source de chaleur focalisée. L'expérience est effectuée sur des lots de 8 rats mâles Sprague-Dawley (Janvier) de  $120 \pm 10$  g.

## Résultats

### Toxicité aiguë

Les dérivés étudiés n'ont présenté aucune mortalité à  $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  et aucune toxicité symptomatologique n'a été observée.

### Activité anti-inflammatoire

Le tableau I montre une activité faible pour les composés 3 et 4 alors que le dérivé 1 exerce une forte activité anti-œdémateuse proportionnelle à la dose administrée. La substitution de l'azote en 4 par un groupement parachlorobenzoïque, si elle fait apparaître une faible activité pour le composé 4, n'est pas en revanche favorable au dérivé 3 comparé au produit 1 non substitué.

Pour le composé 1, la DE 50 est de  $0,17 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  soit  $40 \text{ mg} / \text{kg}$  alors que la phénylbutazone présente pour le même test une DE 50 égale à  $0,22 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  soit  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

### Activité analgésique

Pour apprécier ce type d'activité, quatre tests ont été effectués. Les résultats sont rassemblés dans les

**Tableau I.** Activité anti-inflammatoire: test de l'œdème à la carrageenine.

Produits	Doses $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$	Pourcentage intensité de l'œdème (2)	Activité anti-inflammatoire
1	Témoins	126	-
	0,11	86	32*
	0,23	49(1)	61**
2	Témoins	107	-
	0,060	118	0
	0,120	117	0
	0,240	104	3
3	Témoins	102	-
	0,03	95	7
	0,06	90	12
	0,13	85	17
4	Témoins	90	-
	0,036	87	3
	0,072	79	12
	0,144	70	22
5	Témoins	97	-
	0,039	100	0
	0,079	100	0
	0,158	100	0

Témoin d'activité: phénylbutazone. Activité anti-inflammatoire: 37%.  $DE_{50} = 0,22 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ . \*Significatif pour  $P < 0,01$ ; \*\*Significatif pour  $P < 0,001$ ; (1)  $DE_{50} = 0,17 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; (2) Le pourcentage d'intensité de l'œdème correspond à l'augmentation du volume de la patte par rapport au volume initial.

tableaux II et III. En ce qui concerne le test à la PBQ, 3 composés (1, 3 et 4) montrent une activité analgésique, en revanche le composé 5 est inactif et le composé 2 révèle une activité difficilement interprétable. Le test de la plaque chauffante confirme une activité notable pour les produits 1, 3 et 4 mais non proportionnelle à dose élevée pour 1. On constate une potentialisation nette de l'activité morphinique à

**Tableau II.** Activité analgésique.

Dérivés	Doses $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$	Test à la P.B.Q. % diminution Douleur viscérale	Test plaque chauffante % activité après 30 mn	Test potentialisation activité morphinique % activité par rapport à la morphine
1	0,027	26*	30	76**
	0,050	63**	49	52*
	0,100	73*** (1)	23	10
2	0,015	65,7**	0	7
	0,030	50**	0	19
	0,060	70***	0	31
	0,130		0	
0,240		0		
3	0,004	45*		
	0,008	77**		
	0,017	82***	31	64*
	0,030		30	72*
0,060		36	37	
4	0,002	43*	10	0
	0,004	51*	25	0
	0,009	69**	22	38*
5	0,002	34	10	
	0,004	26	59	
	0,009	15	21	0
	0,039			46*

\*Significatif pour  $P < 0,05$ ; \*\*Significatif pour  $P < 0,01$ ; \*\*\*Significatif pour  $P < 0,001$ . (1)  $DE_{50} = 0,040 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

**Tableau III.** Activité antalgique par irradiation calorifique de l'extrémité de la queue du rat.

Produits	Doses $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$	Moyenne du temps de retrait de la queue (1)		Allongement du temps de réaction (%)	
		Après 30 mn	Après 90 mn	Après 30 mn	Après 90 mn
Morphine	Témoins	5,2	5,1	-	-
	0,006	25,2	14,9	384	192
1	Témoins	5,2	5,1	-	-
	0,027	6,2	6,0	19	17
	0,05	5,7	5,8	10	13
	0,11	6,9	5,1	32*	0
3	Témoins	6,7	3,8	-	-
	0,01	12,5	5,8	86**	34
	0,03	7,8	5,3	16	39
	0,06	9,1	7,8	36*	105***
4	Témoins	5,4	5,8	-	-
	0,036	7,4	4,9	37	0
	0,072	7,3	4,3	35	0
	0,144	8,8	6,5	63*	12
5	Témoins	6,0	4,9	0	24
	0,019	4,4	6,1	18	0
	0,039	7,1	4,0	0	0
	0,079	5,6	5,3	0	8

\*Significatif pour  $P < 0,05$ ; \*\*Significatif pour  $P < 0,01$ ; \*\*\*Significatif pour  $P < 0,001$ . (1) Temps en secondes.

faible dose pour les composés **1** et **3**, qui n'est pas retrouvée à fortes doses. Si le test de D'Amour et Smith (tableau III) montre une activité appréciable pour les composés **3** et **4** en revanche les résultats du composé **1** sont moins encourageants malgré une activité non négligeable à dose forte. En résumé, les composés **1**, **3** et **4** montrent une activité notable mais pas toujours proportionnelle à la dose administrée.

## Conclusion

Les thiéno et isothiazolo [3,4-*b*] quinoxalines synthétisées ne présentent ni toxicité ni signe clinique imputable à ces composés. De ce fait, plusieurs des composés étudiés manifestent des activités à la fois anti-inflammatoire et analgésique, particulièrement nettes pour le dérivé **1**.

## Protocoles expérimentaux

### Chimie

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres de masse ont été établis sur VG 70-70 F (SAMM Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Châtenay-Malabry). Après les masses *m/z* des principaux pics figure entre parenthèses le pourcentage par rapport au pic de base. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur Varian T 60, Varian EM 390 et Bruker AM 250 en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer 240.

#### *Parachlorobenzoyl-4 hexahydro-1,3,3a,4,9,9a thiéno [3,4-*b*] quinoxaline dioxyde-2,2 (3)*

On ajoute à une solution de 6,73 g (0,03 mol) d'hexahydro-1,3,3a,4,9,9a thiéno [3,4-*b*] quinoxalinedioxyde-2,2 dissous dans 500 ml de THF anhydre, 5,25 g (0,03 mol) de chlorure de l'acide parachlorobenzoylique en présence de 3,03 g (0,03 mol) de triéthyl amine. Après 18 h d'agitation à la température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec et chromatographié sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle 9/1.

Poudre cristalline jaune. F = 176°C (éthanol). Rdt = 74%. Masse = 364 (7). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 7,60–7,40 (m, 4H, aromatiques); 7,00–6,85 (t, 1H, aromatique); 6,80–6,65 (m, 2H, dont 1 échangeable par D<sub>2</sub>O, NH et 1H aromatique); 6,65–6,45 (m, 1H, aromatique); 6,45–6,30 (t, 1H, aromatique); 5,45–5,25 (m, 1H, H<sub>3a</sub>) (J<sub>3a-3α</sub> = 12 Hz, J<sub>3a-3β</sub> = 8 Hz); 4,45–4,30 (m, 1H, H<sub>9a</sub>) (J<sub>9a-1β</sub> = 4 Hz, J<sub>9a-1α</sub> = 1 Hz, J<sub>3a-9a</sub> = 4 Hz); 3,62 (dd, 1H, H<sub>1β</sub>) (J<sub>1α-1β</sub> = 14 Hz); 3,55 (dd, 1H, H<sub>3α</sub>) (J<sub>3α-3β</sub> = 12 Hz, J<sub>3α-3a</sub> = 8 Hz); 3,35 (dd, 1H, H<sub>1α</sub>) (J<sub>1α-1β</sub> = 14 Hz, J<sub>1α-9a</sub> = 1 Hz); 2,65 (t, 1H, H<sub>3β</sub>) (J<sub>3α-3β</sub> = 12 Hz, J<sub>3β-3a</sub> = 12 Hz). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 48,5 (d, C<sub>9a</sub>); 49,7 (t, C<sub>1</sub> ou C<sub>3</sub>); 51,3 (d, C<sub>3a</sub>); 58,7 (t, C<sub>3</sub> ou C<sub>1</sub>); 114,1 (d, C<sub>8</sub>); 115,8 (d, C<sub>6</sub>); 118,5 (s, C<sub>4a</sub>); 125,3, 126,0 (2d, C<sub>5</sub> et C<sub>7</sub>); 128,5 (2d); 130,5 (2d); 134,2 (s, CO-C); 135,4 (s, C-Cl); 136,0 (s, C<sub>8a</sub>); 167,3 (s, C=O). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N.

#### *N-Parachlorobenzoyl-4 hexahydro-1,3,3a,4,9,9a thiéno [3,4-*b*] quinoxaline monoxyde-2 (4)*

Le mode opératoire est identique au précédent en remplaçant l'hexahydro-1,3,3a,4,9,9a thiéno [3,4-*b*] quinoxaline dioxyde-2,2 par le monoxyde correspondant. L'isolement est effectué sur colonne de silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-méthanol 9/1.

Poudre cristallisée jaune. F = 254°C (éthanol). Rdt = 50%. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 7,60–7,40 (m, 4H, aromatiques); 6,90–6,30 (m, 5H dont 1 échangeable par D<sub>2</sub>O, NH et 4H aromatiques); 5,30–5,00 (m, 1H); 4,35–4,10 (m, 1H); 4,05–3,75 (m, 1H); 3,50–3,20 (m, 2H); 3,00–2,90 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>COOD) = 53,8 (d, C<sub>9a</sub>); 55,1 (t, C<sub>1</sub> ou C<sub>3</sub>); 55,4 (d, C<sub>3a</sub>); 56,6 (t, C<sub>3</sub> ou C<sub>1</sub>); 115,9 (d, C<sub>8</sub>); 117,5 (d, C<sub>6</sub>); 120,1 (s, C<sub>4a</sub>); 126,9 (d, C<sub>5</sub>); 127,5 (d, C<sub>7</sub>); 129,4 (2d); 131,7 (2d); 134,5 (s, -CO-C); 137,5 (s, C-Cl); 137,8 (s, C<sub>8a</sub>); 169,9 (s, C=O). Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S), C, H, N.

#### *(N-Benzyl)-isothiazolo [3,4-*b*] hexahydro-1,3,3a,4,9,9a quinoxaline dioxyde-2,2 (5)*

On ajoute à une solution de 9,25 g (0,05 mol) de mésylbenzylamine dans 90 ml de THF anhydre, 62,5 ml de butyllithium 1,6 M en solution dans l'hexane. Après 1 h d'agitation à la température ambiante on introduit une solution de 6,5 g (0,05 mol) de quinoxaline dissoute dans 30 ml de THF anhydre. Après 2 h d'agitation à la température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé par 2 ml d'eau distillée. Il se forme un précipité blanc qui est isolé par filtration et cristallisé dans l'acétate d'éthyle. On isole ainsi le composé **5**. Le filtrat, évaporé à sec, est chromatographié sur colonne d'alumine (Merck). On isole ainsi le composé **6** peu stable qui, par oxydation, donne le produit **7**.

Poudre blanche. F = 198°C (acétate d'éthyle). Rdt = 66%. Masse = 315 [7]. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 7,45–7,25 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,85–6,60 (m, 1H échangeable par D<sub>2</sub>O, NH en 9); 6,60–6,50 (m, 4H, aromatiques de la quinoxaline); 6,00–5,90 (m, 1H échangeable par D<sub>2</sub>O, NH en 4); 5,00–4,80 (m, 1H, H<sub>9a</sub>); 4,40–4,05 (m, 3H, CH<sub>2</sub> benzylique et H<sub>3a</sub>); 3,60–3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 44,2 (t, C<sub>3</sub>); 47,4 (d, C<sub>3a</sub>); 54,4 (t, CH<sub>2</sub> benzylique); 68,2 (d, C<sub>9a</sub>); 113, 113,7, 117,4, 118,6 (4d, C aromatiques de la quinoxaline); 126,9, 128,0, 128,0, 128,1, 128,1 (5d, C aromatiques du phényle); 128,7 (s, CH<sub>2</sub>-C du phényle); 131,9 (s, C<sub>8a</sub>); 137,6 (s, C<sub>4a</sub>). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N.

#### *(N-Benzyl)-méthylènesulfonamide-2 dihydro-1,2 quinoxaline (6)*

Poudre cristalline beige clair, peu stable. F = 121°C. Rdt = 15%. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 8,90 (s, 1H); 8,20–7,60 (m, 4H, aromatiques de la quinoxaline); 7,40 (m, 5H, aromatiques du phényle); 5,20 (m, 2H échangeable par D<sub>2</sub>O, 2NH); 4,70 (m, 2H); 4,50–4,30 (m, 3H).

#### *(N-Benzyl)-méthylènesulfonamide-2 quinoxaline (7)*

Ce produit est obtenu par transformation spontanée du produit précédent. L'oxydation est totale par simple passage sur colonne de silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9/1).

Poudre beige. F = 127°C. Rdt = 15%. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 8,60 (s, 1H); 8,40–7,90 (m, 4H, aromatiques); 7,45 (m, 5H, aromatiques); 4,95 (s, 2H); 4,35 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 46,3 (t, CH<sub>2</sub> benzylique); 57,7 (t, CH<sub>2</sub>); 127,3, 127,7, 127,7, 128,3, 128,3 (5d); 128,9, 129,1, 130,5, 130,5 (4d); 138,1, 141,2, 141,6 (3s, C<sub>4a</sub>, C<sub>8a</sub> et C phényle); 147,0 (s, C<sub>3</sub>); 147,0 (d, C<sub>2</sub>). Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) C, H, N.

**References**

- 1 Kamalova EG, Davydova VA, Lazarova DN, Tolstikov GA, Novitskaya NN, Fletker BV (1979) *Farmakol Toksikol (Mosc)* 42 (3), 261–265 (en russe); *Chem Abstr* (1979) 91, 68600e
- 2 Moore GCI, Harrington JK, Swingle KF (1975) *Eur J Med Chem* 18, 386–391
- 3 Furuya Y, Shinosuga Y, Tomino I, Kitahara T, Kawamo H, Kitano T, Awaya A, Nakano T (1986) *Jpn Kokai Tokkyo* 61 10, 548; *Chem Abstr* (1986) 105, 42476b
- 4 Vierfond JM, Legendre L, Mahuteau J, Miocque M (1989) *Heterocycles* 29, 1, 141–153
- 5 Winter CA, Risley EA, Nuss GW (1962) *Proc Soc Exp Biol Med* 111, 544–547
- 6 Siegmund E, Cadmus R, Lu G (1957) *Proc Soc Exp Biol Med* 95, 729–731
- 7 Eddy NB (1959) *Bull Drug Addict Narcot* app C 605
- 8 D'Amour FE, Smith DL (1941) *J Pharmacol Exp Thé* 72, 74–79