

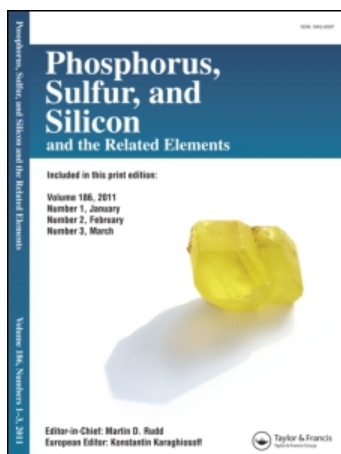
This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE D'UNITES DE TYPE TRIAZOLE ET THIADIAZOLE ENCHAINEES A LA PHENOTHIAZINE

Magda Petrovanu^a; Elena Bcu^a; Pierre Grandclaudon^b; Axel Couture^b

^a Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université Al. I. Cuza, Iasi, Roumanie ^b

Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA CNRS N° 351, Université des Sciences et Technologies de Lille I, Villeneuve d'Ascq, Cédex, France

To cite this Article Petrovanu, Magda , Bcu, Elena , Grandclaudon, Pierre and Couture, Axel(1996) 'SYNTHESE D'UNITES DE TYPE TRIAZOLE ET THIADIAZOLE ENCHAINEES A LA PHENOTHIAZINE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 108: 1, 231 — 237

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509608029654

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509608029654>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE D'UNITES DE TYPE TRIAZOLE ET THIADIAZOLE ENCHAINÉES A LA PHENOTHIAZINE

MAGDA PETROVANU et ELENA BÂCU

*Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université Al. I. Cuza,
Bd. Copou n° 11, Ro-6600 Iasi, Roumanie*

et

PIERRE GRANDCLAUDON* et AXEL COUTURE

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA CNRS N° 351, Université des
Sciences et Technologies de Lille I, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cédex, France*

(Received July 11, 1995; in final form October 3, 1995)

A variety of triazoles and thiadiazoles linked to the N atom of the phenothiazine framework through a two carbon atom chain has been prepared from the corresponding thiosemicarbazides. The structure of the prepared five membered heterocycle depends on the choice of the appropriate cyclization agent (base or acid).

Divers triazoles et thiadiazoles reliés à l'atome d'azote de la phénothiazine par un segment carboné à deux atomes ont été préparés à partir des thiosemicarbazides correspondants. La structure de l'hétérocycle formé dépend de la nature du traitement (basique ou acide) utilisé lors de la cyclisation.

Key words: Phenothiazine, thiosemicarbazide, triazole, thiadiazole.

INTRODUCTION

Durant les cinq dernières décennies les recherches dans la série de la phénothiazine ont été largement stimulées par la découverte des propriétés pharmacologiques exceptionnelles de certains de ses dérivés substitués à l'azote par une chaîne alkyle latérale incorporant par ailleurs au moins un deuxième atome d'azote.^{1,2} Actuellement les médicaments contenant la charpente phénothiazine jouent un rôle extrêmement important en chimiothérapie²⁻⁴ puisqu'ils interviennent aussi bien dans la classe des antihistaminiques⁵ que dans celle des tranquillisants majeurs et sédatifs⁶ ou encore celle des antiémétiques.² Plus récemment, des recherches pharmacologiques ont relevé le fait que les dérivés de la phénothiazine ont aussi une action potentielle sur le système cardiovasculaire.⁷ Enfin l'action antinéoplasique de certains composés mise en évidence ces dernières années a déterminé Gupta à décrire dans sa monographie² une nouvelle classe d'agents bifonctionnels anticancéreux construits autour du noyau phénothiazine.

Dans le cas plus particulier des composés neuroleptiques, de nombreuses recherches ont été effectuées pour tenter de mettre en évidence une relation entre structure et activité pharmacodynamique.⁸⁻¹¹ On admet habituellement que les modifications des propriétés pharmacologiques sont dues aux variations de la longueur de la chaîne carbonée incluse entre l'atome d'azote de l'hétérocycle et celui fixé sur

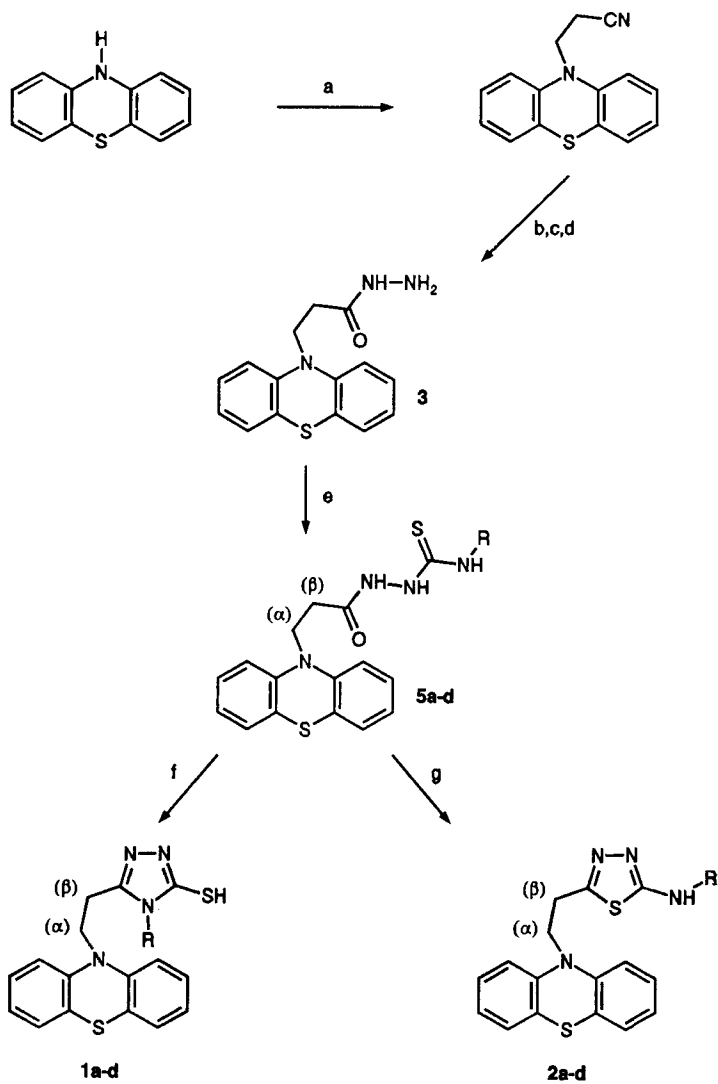
la chaîne latérale. Une séparation par deux atomes de carbone favorise l'action anti-histaminique alors que la séparation optimale propice à la prépondérance des propriétés neurodépressives est de trois atomes de carbone. Par conséquent, les nombreux dérivés de la phénothiazine synthétisés et testés dans ce but ne diffèrent généralement que par des modifications mineures de l'extrémité de la chaîne latérale et l'atome d'azote fixé sur cette chaîne appartient le plus souvent à une fonction amine tertiaire hétérocyclique ou non.

Dans le but d'obtenir de nouveaux dérivés de la phénothiazine et d'en tester les propriétés pharmacologiques potentielles, nous avons envisagé la construction des composés de type 1 et 2 dans lesquels nous avons maintenu un segment hydrocarboné à trois atomes entre les atomes d'azote, tout en incorporant le second de ces atomes dans un hétérocycle aromatique à cinq chaînons (Schéma I). Le choix du second type d'élément hétérocyclique a été effectué sur la base de propriétés attribuées à sa structure et pouvant compléter ou améliorer celles liées à la partie phénothiazine. En effet certains dérivés des 1,2,4-triazoles peuvent fonctionner comme agents antidépresseurs¹² ou anti-inflammatoires¹³ alors que des 1,3,4-thiadiazoles possèdent des activités bactériostatiques et antinéoplasiques.^{14,15}

RESULTATS ET DISCUSSION

La chaîne latérale a été construite dans un premier temps par cyanoéthylation de la phénothiazine selon la méthode décrite par Smith.¹⁶ Le 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propionitrile ainsi obtenu a été ensuite converti en hydrazide de l'acide 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propionique **3** par un procédé en trois étapes.¹⁷ La condensation de divers isothiocyanates **4a-d**¹⁸ avec cet hydrazide **3** a alors fourni les thiosemicarbazides 1,4-disubstitués **5a-d**. Par le biais des différents stéréoisomères de leur forme tautomère iminethiol, les acylcarbazines peuvent conduire indifféremment, soit à des triazoles, soit à des thiadiazoles, selon la nature du traitement qui leur est imposé^{18,19}: traitement basique dans le premier cas^{20,21} ou déshydratation en milieu acide²²⁻²⁴ dans le second. Ainsi les thiosemicarbazides 1,4-disubstitués **5a-d** fournissent les triazoles **1a-d** lorsqu'ils sont chauffés en présence de soude éthanolique alors que leur déshydratation en milieu sulfurique donne accès thiadiazoles **2a-d** (Schéma I). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I.

La structure des différents produits formés a été déterminée par RMN ¹H et ¹³C. L'analyse de la partie des spectres correspondant à la résonance des éléments du noyau phénothiazine a été effectuée à partir des données de la littérature.²⁵ La nature de l'hétérocycle formé lors de la cyclisation des semicarbazides **5a-d** peut être établie à partir de la RMN ¹H à l'aide des déplacements chimiques du proton de la fonction SH dans **1a-d** (δ voisin de 13,5 ppm) ou de la fonction NH dans **2a-d** (δ voisin de 10 ppm). Les déplacements chimiques des protons appartenant aux groupements méthyléniques de la chaîne latérale sont affectés de manière différente suivant la composition atomique de l'hétérocycle à cinq chaînons. Il est notamment possible de constater un déblindage plus marqué des protons du méthylène en β de l'azote phénothiazinique lorsqu'ils sont voisins d'un thiadiazole (**2a-d**; Tableau I). L'étude des spectres de RMN ¹³C permet de conforter les résultats obtenus.²⁶



a) CH₂=CH-CN, Triton[®] B

b) NaOH, reflux

c) MeOH, H⁺, reflux

d) NH₂-NH₂, EtOH, reflux

e) R-N=C=S (**4a-d**)

f) NaOH 2N, EtOH, reflux

g) H₂SO₄, 24 h

	R
a	CH ₂ =CH-CH ₂
b	C ₆ H ₅
c	(<i>p</i>)-I-C ₆ H ₄
d	C ₆ H ₅ -CO

SCHÉMA I

TABLEAU I
Phénothiazines *N*-substituées préparées

	R	Yield (%)	F °C	RMN ¹ H δ (ppm)		<i>J</i> (Hz)
				CH ₂ (α)	CH ₂ (β)	
5a	CH ₂ =CH-CH ₂	62	190-191	4,14	2,68	7,2
5b	C ₆ H ₅	89	167-168	4,18	2,71	7,2
5c	(<i>p</i>)I-C ₆ H ₄	87	173-174	4,18	2,76	7,2
5d	C ₆ H ₅ -CO	59	150-151	4,18	2,81	7,0
1a	CH ₂ =CH-CH ₂	71	224-225	4,13	2,92	6,9
1b	C ₆ H ₅	85	234-235	4,08	2,87	7,1
1c	(<i>p</i>)I-C ₆ H ₄	82	242-243	4,08	2,88	7,0
1d	C ₆ H ₅ -CO	45	219-220	4,21	2,93	7,1
2a	CH ₂ =CH-CH ₂	40	208-209	4,28	3,24	6,5
2b	C ₆ H ₅	71	183-184	4,28	3,34	6,0
2c	(<i>p</i>)I-C ₆ H ₄	69	196-197	4,27	3,34	6,1
2d	C ₆ H ₅ -CO	59	251-252	4,33	3,46	6,7

CONCLUSION

Les réactions décrites dans ce travail constituent une approche efficace de la synthèse de nouveaux dérivés où la phénothiazine est reliée par un segment carboné à des hétérocycles aromatiques azotés à cinq chaînons. Ce type de composés vient s'intercaler entre les dérivés "classiques" enchaînant phénothiazine, chaîne carbonée, hétérocycle azoté saturé (pipérazine, pipéridine, pyrrolidine . . .) et les quelques composés étudiés récemment dans lesquels l'hétérocycle aromatique est accolé à l'un des noyaux benzo de la phénothiazine.^{25b,27}

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert-Thermopan et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN (¹H et ¹³C) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 300: solvant DMSO-*d*₆; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage *J* en Hz. Les spectres de masse (EI) ont été enregistrés sur un spectromètre Riber 10-10 et les spectres IR sur un appareil Specord 71.

Thiosemicarbazides 5a-d; méthode générale. Une solution de l'hydrazide **5** (10 mmole) et d'isothiocyanate **4a-d** (10 mmole) dans 15 ml d'éthanol est portée à reflux pendant une période de 6 à 10 h jusqu'à apparition d'un produit insoluble. Après refroidissement et filtration les produits sont lavés à l'éthanol.

Composé 5a: RMN ¹H δ ppm: 9,70 (1H, s), 9,30 (1H, s), 8,03 (1H, s), 6,90-7,25 (8H, m), 5,88 (1H, m), 5,15 (2H, m), 4,14 (2H, t, *J* = 7,2), 4,09 (2H, d, *J* = 5,5), 2,68 (2H, d, *J* = 7,2); RMN ¹³C δ ppm: (C) 181,7, 170,1, 144,4, 123,3, (CH) 127,7, 127,2, 122,7, 115,6, (CH₂) 115,2, 59,8, 42,4, 31,4; *m/z* (intensité relative): 212 (100), 180 (47), 99 (51), 41 (70); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3230 (ν_{NH}), 1690 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₁₉H₂₀N₄OS₂; Calc. %: C, 59,37; H, 5,21; N, 14,58. Tr. %: C, 59,52; H, 5,17; N, 14,39.

Composé 5b. RMN ^1H δ ppm: 10,02 (1H, s), 9,73 (1H, s), 9,55 (1H, s), 6,93–7,58 (13H, m), 4,18 (2H, t, $J = 7,2$), 2,71 (2H, d, $J = 7,2$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 181,1, 170,2, 144,5, 139,2, 123,4, (CH) 128,2, 127,8, 127,2, 125,8, 122,8, 115,7, 115,4 (CH₂) 42,5, 31,6; m/z (intensité relative): 212 (93), 198 (100), 180 (64), 135 (20), 77 (21); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 3230 (ν_{NH}), 1690 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₂H₂₀N₄OS₂; Calc. %: C, 62,86; H, 4,76; N, 13,13. Tr. %: C, 62,59; H, 4,62; N, 13,06.

Composé 5c. RMN ^1H δ ppm: 10,05 (1H, s), 9,75 (1H, s), 9,60 (1H, s), 6,91–7,60 (12H, m), 4,18 (2H, t, $J = 7,2$), 2,76 (2H, d, $J = 7,2$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 180,8, 170,2, 144,3, 138,5, 123,3, 117,6, (CH) 130,9, 127,7, 127,2, 122,7, 115,6, 115,4 (CH₂) 42,4, 31,5; m/z (intensité relative): 198 (100), 180 (99), 134 (68), 76 (39); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 3230 (ν_{NH}), 1690 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₂H₁₉N₄OS₂I; Calc. %: C, 48,35; H, 3,47; N, 10,26. Tr. %: C, 48,17; H, 3,20; N, 10,08.

Composé 5d. RMN ^1H δ ppm: 12,80 (1H, s), 11,78 (1H, s), 11,51 (1H, s), 6,90–8,02 (13H, m), 4,18 (2H, t, $J = 7,0$), 2,81 (2H, d, $J = 7,0$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 176,6, 168,2, 167,6, 144,4, 133,3, 123,3, (CH) 132,0, 128,8, 128,5, 127,8, 127,2, 122,7, 115,6, (CH₂) 42,9, 31,3; m/z (intensité relative): 212 (74), 198 (83), 180 (50), 105 (100), 77 (83); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 3230 (ν_{NH}), 1690 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₃H₂₀N₄O₂S₂; Calc. %: C, 61,60; H, 4,46; N, 12,50. Tr. %: C, 61,47; H, 4,30; N, 12,34.

Synthèse des 3-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,2,4-triazole-5-thiols 1a–d; méthode générale. Une solution de thiosemicarbazide 5a–d (50 mmole) dans un mélange de soude aqueuse (NaOH 2N, 30 ml) et d'éthanol (10 ml) est portée à reflux sous agitation pendant 1 h et le triazole formé précipite progressivement. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau froide puis neutralisé à l'aide d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 4–5. Les triazoles 1a–d obtenus sont filtrés et lavés à l'eau.

Composé 1a. RMN ^1H δ ppm: 13,65 (1H, s), 6,95–7,23 (8H, m), 5,73 (1H, m), 4,80 (1H, d, $J = 17,3$), 4,99 (1H, d, $J = 10,3$), 4,52 (2H, d, $J = 4,6$), 4,13 (2H, t, $J = 6,9$), 2,92 (2H, t, $J = 6,9$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 166,5, 150,4, 144,3, 123,8, (CH) 131,5, 127,7, 127,2, 122,8, 115,7, (CH₂) 116,9, 44,6, 43,1, 23,0; m/z (intensité relative): 366 (M^+ , 12), 212 (100), 180 (75); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₁₉H₁₈N₄S₂; Calc. %: C, 62,29; H, 4,92; N, 15,30. Tr. %: C, 62,04; H, 4,87; N, 15,06.

Composé 1b. RMN ^1H δ ppm: 13,75 (1H, s), 6,80–7,45 (13H, m), 4,08 (2H, t, $J = 7,1$), 2,87 (2H, d, $J = 7,1$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 167,7, 150,1, 144,2, 133,6, 123,9, (CH) 129,6, 129,5, 128,3, 127,7, 127,3, 122,9, 115,6, (CH₂) 43,4, 23,5; m/z (intensité relative): 402 (M^+ , 16), 212 (100), 198 (26), 180 (57); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₈N₄S₂; Calc. %: C, 65,67; H, 4,48; N, 13,93. Tr. %: C, 65,43; H, 4,35; N, 13,81.

Composé 1c. RMN ^1H δ ppm: 13,70 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,1$), 6,75–7,15 (10H, m), 4,08 (2H, t, $J = 7,0$), 2,88 (2H, t, $J = 7,0$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 167,5, 149,9, 144,1, 138,3, 123,9, 96,3, (CH) 133,3, 130,5, 127,7, 127,3, 122,3, 115,6 (CH₂) 43,5, 23,5; m/z (intensité relative): 528 (M^+ , 12), 212 (70), 199 (100), 127 (99); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₇N₄S₂I; Calc. %: C, 50,00; H, 3,22; N, 10,60. Tr. %: C, 49,76; H, 3,18; N, 10,43.

Composé 1d. RMN ^1H δ ppm: 13,35 (1H, s), 6,85–8,10 (13H, m), 4,21 (2H, t, $J = 7,1$), 2,93 (2H, d, $J = 7,1$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 172,6, 167,4, 149,9, 144,4, 144,2, 123,9, (CH) 132,9, 129,1, 128,4, 127,7, 127,2, 122,8, 115,8, (CH₂) 43,5, 23,4; m/z (intensité relative): 430 (M^+ , 1), 212 (76), 180 (100), 105 (17), 77 (22); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₃H₁₈N₄OS₂; Calc. %: C, 64,14; H, 4,21; N, 13,02. Tr. %: C, 63,92; H, 4,07; N, 12,86.

Synthèse des 5-amino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-thiadiazoles 2a–d; méthode générale. Les thiosemicarbazides 5a–d (50 mmole) sont agités en présence d'acide sulfurique concentré jusqu'à dissolution complète puis le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante pendant 24 h. Le brut de réaction est ensuite versé sur de la glace puis neutralisé à l'ammoniaque. Les triazoles 2a–d sont filtrés et lavés à l'eau.

Composé 2a. RMN ^1H δ ppm: 8,52 (1H, s), 6,67–7,28 (8H, m), 5,87 (1H, m), 5,09 (1H, dd, $J = 10,2$, 1,4), 5,20 (1H, dd, $J = 16,5$, 1,5), 4,28 (2H, t, $J = 6,5$), 3,83 (2H, m), 3,24 (2H, t, $J = 6,5$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 168,9, 160,0, 144,4, 124,2, (CH) 134,7, 127,8, 127,4, 122,9, 116,0, (CH₂) 114,5, 46,9, 45,7, 27,5; m/z (intensité relative): 366 (M^+ , 14), 212 (86), 199 (100), 180 (58), 154 (12); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}), 600 (ν_{CS}); Analyse C₁₉H₁₈N₄S₂; Calc. %: C, 62,29; H, 4,92; N, 15,30. Tr. %: C, 62,47; H, 5,04; N, 15,12.

Composé 2b. RMN ^1H δ ppm: 9,95 (1H, s), 6,80–7,61 (13H, m), 4,28 (2H, t, $J = 6,0$), 3,34 (2H, t, $J = 6,0$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 164,5, 156,6, 144,3, 140,7, 124,3, (CH) 129,0, 127,7, 127,3, 122,9, 121,5, 117,1, 115,9, (CH₂) 45,3, 27,3; m/z (intensité relative): 402 (M^+ , 16), 212 (96), 180 (100), 77 (27); IR (KBr) ν cm $^{-1}$: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₈N₄S₂; Calc. %: C, 65,67; H, 4,48; N, 13,93. Tr. %: C, 65,92; H, 4,53; N, 13,70.

Composé 2c. RMN ^1H δ ppm: 10,35 (1H, s), 6,90–8,05 (12H, m), 4,27 (2H, t, $J = 6,1$), 3,34 (2H, t, $J = 6,1$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 164,1, 157,2, 144,4, 140,6, 124,4, 84,0, (CH) 137,6, 127,8, 127,5, 123,1, 119,5, 116,1 (CH_2) 45,4, 27,4; m/z (intensité relative): 528 (M^+ , 1), 402 (1), 167 (100), 168 (81), 127 (45), 76 (67); IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1650 (ν_{CN}); Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}_2\text{I}$; Calc. %: C, 50,00; H, 3,22; N, 10,60. Tr. %: C, 50,20; H, 3,48; N, 10,48.

Composé 2d. RMN ^1H δ ppm: 10,50 (1H, s), 6,90–8,30 (13H, m), 4,33 (2H, t, $J = 6,7$), 3,46 (2H, t, $J = 6,7$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 173,6, 165,5, 161,2, 144,4, 132,8, 124,2, (CH) 132,2, 128,6, 128,4, 127,8, 127,4, 122,9, 116,0, (CH_2) 45,8, 27,2; m/z (intensité relative): 430 (M^+ , 1), 199 (100), 167 (43), 105 (68), 77 (47); IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1650 (ν_{CN}); Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$; Calc. %: C, 64,14; H, 4,21; N, 13,02. Tr. %: C, 64,02; H, 3,97; N, 13,27.

REMERCIEMENTS

L'un de nous (E. B.) remercie le Ministère Français des Affaires Etrangères pour son aide (jumelage Lille-Orsay-Iasi). Nous remercions J. Marko pour ses conseils dans l'interprétation des spectres de RMN de phénothiazines.

REFERENCES

1. Voir par exemple: (a) S. P. Massie, *Chem. Rev.*, **54**, 797 (1954); (b) A. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1291 (1960); (c) C. Bodea et I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **9**, 321 (1968); (d) J. E. Kristiansen, *Dan. Med. Bull.*, **36**, 178 (1989).
2. R. R. Gupta, "Bioactive Molecules. Phenothiazines and 1,4-Benzothiazines, Chemical and Biological Aspects," Elsevier, Amsterdam, 1988, Vol. 4.
3. D. Lednicer et L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis," Wiley, New York, 1976, Vol. 1, pp. 372–392.
4. W. Poldinger, P. Schmidlin et F. Wider, "Index Psychopharmacorum," Verlag Hans Huber, Bern, 1983, pp. 37–57.
5. C. R. Ganellin, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **14**, 91 (1979).
6. (a) J. P. Tollenaere et H. Moerels, "Drug Design," ed. E. J. Ariens, Academic Press, New York, 1980, Vol. 10, p. 72; (b) A. S. Horn, "Comprehensive Medicinal Chemistry," ed. J. C. Emmett, Pergamon Press, Oxford, 1990, Vol. 3, p. 321.
7. C. Swett, J. O. Cole, S. C. Hartz, S. Shapiro et D. Slone, *Arch. Gen. Psychiat.*, **34**, 661 (1977).
8. A. Felmeister, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 151 (1972).
9. J. Schmutz et C. W. Picard, *Handb. Exp. Pharmacol.; Psychotropic Agents, Part 1*, **55**, 3–26 (1980).
10. J. Hyttel, J. Arnt et K. P. Boegesoe, "CRC Handb. Stereoisomers: Drugs in Psychopharmacology," ed. D. F. Smith, CRC Press, 1984, pp. 143–214.
11. P. R. Andrews et E. J. Lloyd, *Med. Res. Rev.*, **2**, 355 (1982).
12. D. Lednicer, L. A. Mitscher et G. I. Gunda, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis," J. Wiley & Sons, New York, 1990, Vol. 4, pp. 97–98.
13. (a) P. Gold-Aubert, D. Melkonian et L. Toribio, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 1188 (1964); (b) *ibid*, **47**, 2068 (1964).
14. M. M. Ciotti, S. R. Humphreys, J. M. Venditti, N. O. Kaplan et A. Goldin, *Cancer Res.*, **20**, 1195 (1960).
15. S. R. Humphreys, J. M. Venditti, C. J. Ciotti, I. Kline, A. Goldin et N. O. Kaplan, *Cancer Res.*, **22**, 483 (1962).
16. N. L. Smith, *J. Org. Chem.*, **15**, 1125 (1950).
17. E. F. Godefroi et E. L. Wittle, *J. Org. Chem.*, **21**, 1163 (1956).
18. (a) M. Freund, *Chem. Ber.*, **29**, 2483 (1896); (b) M. Girard, *C. R. Séances Acad. Sci.*, **225**, 458 (1947).
19. (a) A. K. Mukerjee et R. Ashare, *Chem. Rev.*, **91**, 1 (1991); (b) P. K. Sengupta, M. R. Ray et S. S. Chakravorti, *Indian J. Chem.*, **16B**, 231 (1978).
20. F. Kurzer et J. L. Secker, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 355 (1989).
21. J. S. Shukla et V. K. Agarwal, *Indian J. Chem.*, **25B**, 511 (1986).
22. E. V. P. Tao et C. F. Christie Jr., *Org. Prep. Proced. Int.*, **7**, 179 (1975).
23. T. J. Kress et S. M. Costantino, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 607 (1980).
24. M. R. H. Elmoghayar, E. A. Ghali, M. M. M. Ramiz et M. H. Elnagdi, *Liebigs Ann. Chem.*, 1962 (1985).
25. (a) S. Saraf, M. A. Khan et S. Al-Mousawi, *Heterocycles*, **19**, 1149 (1982); (b) P. Lopez-Alvarado,

- C. Avendano, M. T. Grande et J. C. Menendez, *Heterocycles*, **31**, 1983 (1990); (c) D. B. Staiger, R. J. Warren, J. E. Zarembo, A. Post et E. L. Anderson, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 101 (1981); (d) M. V. Jooanovic et E. R. Biehl, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1589 (1984); (c) M. V. Jovanovic et E. R. Biehl, *Org. Magn. Reson.*, **22**, 491 (1984).
26. G. L'abbé, G. Verhelst, L. Huybrechts et S. Toppet, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 515 (1977).
27. (a) H. Shirai, T. Hayazaki et T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1987 (1970); (b) P. Lopez-Alvarado, C. Avendano et J. C. Menendez, *Heterocycles*, **32**, 1003 (1991); (c) G. Boyer, J. P. Gally et J. Barbe, *Heterocycles*, **41**, 487 (1995).