

**ACTION DES AMINOAZOLES  
SUR LES  $\gamma$ -CÉTO- $\delta$ -FORMYLPHOS-PHONATES :  
SYNTHÈSE DE  $\beta$ -PHOSPHOCYCLOALCANE-AZOLOPYRIMIDINES  
ET PYRIDAZINES**

S. TOUIL, H. ZANTOUR

*Laboratoire de Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 1060 Tunis, Tunisie*

(Soumis en février 1999, accepté en avril 1999)

**RESUME:** Dans le présent travail, nous montrons que l'action des aminoazoles sur les  $\gamma$ -céto- $\delta$ -formylphosphonates **1** permet d'accéder aux  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines et pyridazines **2**, **3**, **4**, **5** et **5'**. La structure des composés obtenus a été déterminée à partir de leurs données spectroscopiques IR et de RMN du  $^1\text{H}$  du  $^{31}\text{P}$  et du  $^{13}\text{C}$ .

**ABSTRACT:** The reaction of aminoazoles with  $\gamma$ -keto- $\delta$ -formylphosphonates **1** leads to  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines and pyridazines **2**, **3**, **4**, **5** and **5'**. The structure of all obtained products was determined on the basis of their IR and NMR data.

Mots clés:  $\gamma$ -céto- $\delta$ -formylphosphonates,  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines,  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyridazines, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{31}\text{P}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ .

## 1- INTRODUCTION

Dans un article récent [1], nous avons montré que l'action des hydrazines sur les  $\gamma$ -céto- $\delta$ -formylphosphonates conduit sélectivement à des  $\beta$ -phosphocycloalcanépyrazoles.

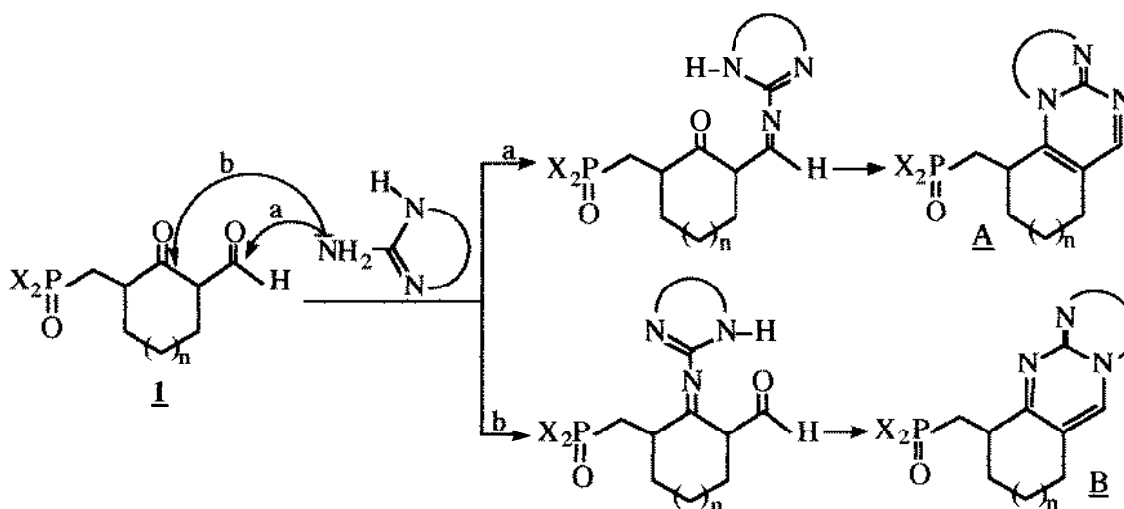
L'extension de cette réaction aux aminoazoles nous a permis d'isoler des  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines et pyridazines non décrites dans la littérature et pouvant être douées d'activités pharmacologiques. En effet, de tels composés ont depuis longtemps intéressé les chercheurs pour leurs applications comme agents anticancéreux[2], anxiolytiques[3], antiasthmatiques[4] ou antisida[5].

## 2- RESULTATS ET DISCUSSION

### 2-1 Synthèse des $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines **2**, **3** et **4**

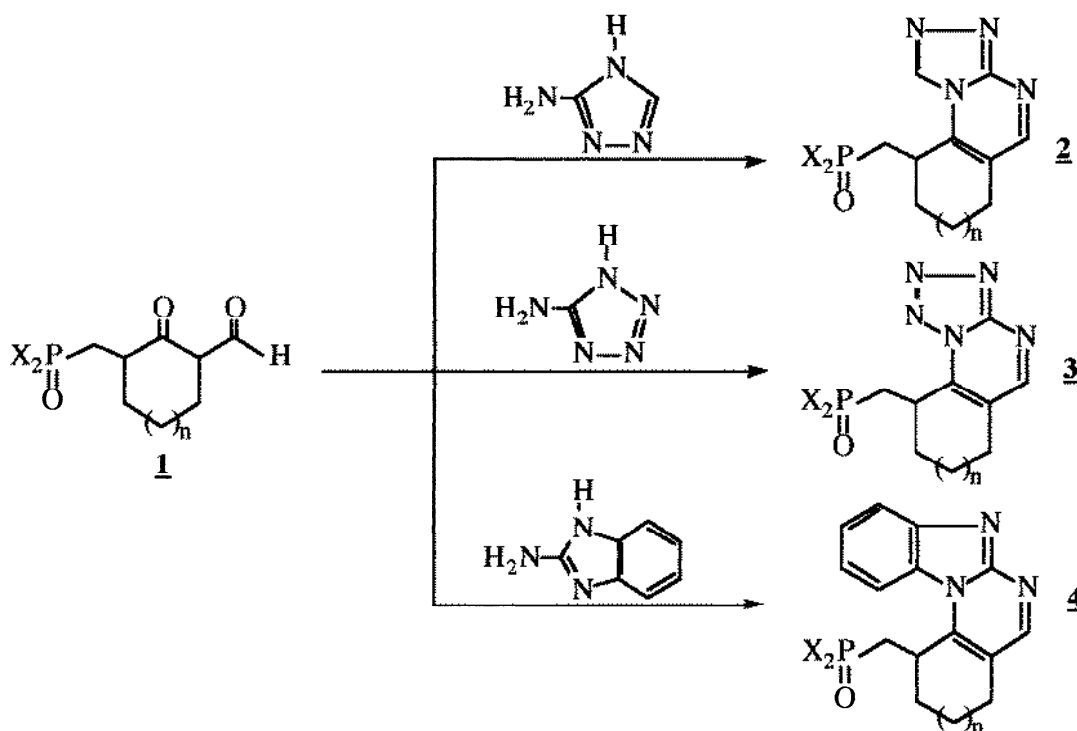
Théoriquement, l'action des aminoazoles sur les cétoaldéhydes **1**, peut faire intervenir en premier lieu, une attaque du motif  $\text{NH}_2$  sur l'une des deux fonctions aldéhyde ou cétone pour

conduire à l'une des deux phosphopyrimidines **A** et **B** ou à un mélange de ces deux composés (Schéma 1).



SCHEMA 1

Les résultats expérimentaux montrent qu'en présence d'un équivalent molaire de 2-amino-1,3,4-triazole, de 5-amino-1,2,4-tétrazole ou bien de 2-aminobenzimidazole, les cétoaldéhydephosphonates **1** fournissent sélectivement les  $\beta$ -phosphocycloalcanéazolopyrimidines **2**, **3** et **4** provenant d'une première attaque du motif  $NH_2$  des aminoazoles sur la fonction la plus réactive à savoir la fonction aldéhyde (Schéma 2).



	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>
X	OEt	OEt	OEt	OEt	Ph	Ph	OEt	OEt
n	1	0	1	0	1	0	1	0

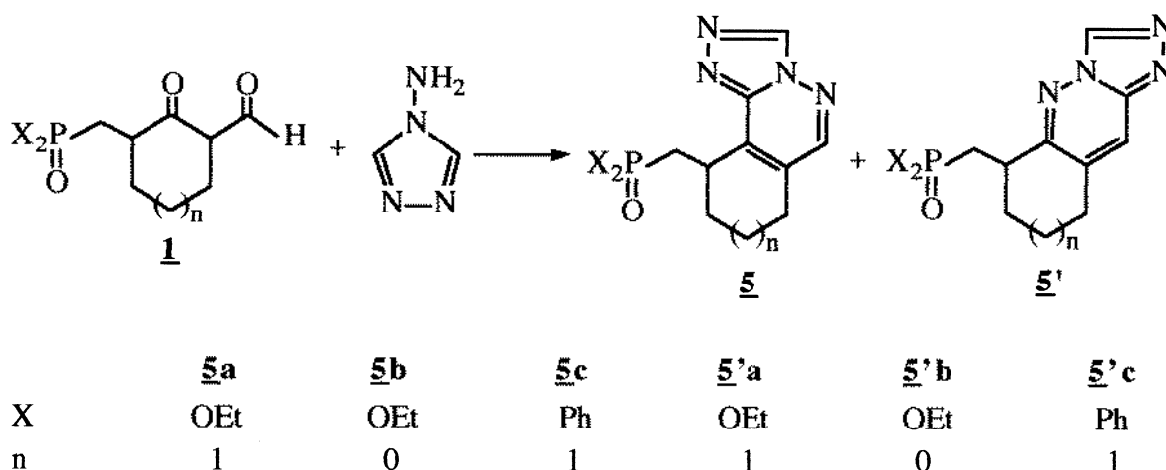
SCHEMA 2

## 2-2 Synthèse des $\beta$ -phosphocycloalcanepyrimidazines 5 et 5'

Le 1-amino-1,3,4-triazole présente deux centres nucléophiles susceptibles de réagir avec les deux carbonyles des composés 1: L'azote du motif NH<sub>2</sub> et le carbone 2 du cycle triazolique[6]. La réaction pourrait conduire à des azolopyridazines phosphonatéés.

Expérimentalement, la condensation mole à mole d'un cétoaldéhydephosphonate 1 et du 1-amino-1,3,4-triazole, réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, c'est à dire sous reflux de toluène et en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique, conduit à un mélange de deux  $\beta$ -phosphocycloalcanepyrimidazines régioisomères 5 et 5' dans les proportions 3/1. Le rendement global de la réaction est de l'ordre de 80% (Schéma 3).

La prépondérance de l'isomère 5 peut être justifiée par le fait que dans le 1-amino-1,3,4-triazole, l'azote du motif NH<sub>2</sub> qui est plus nucléophile que le carbone 2 du cycle triazolique, réagit préférentiellement sur la fonction aldéhyde.



SCHEMA 3

## 3- ETUDE SPECTROGRAPHIQUE

Le passage des cétoaldéhydes 1 aux phosphoazolopyrimidines et pyridazines 2, 3, 4, 5 et 5' est facilement détectable en IR et RMN. Ainsi, sur les spectres de RMN du <sup>1</sup>H, on note en plus de la disparition du signal relatif à la fonction aldéhyde situé vers 9,5 ppm, la présence de nouveaux signaux dans la zone du déplacement chimique comprise entre 7,7 et 9,0 ppm attribuables aux protons éthyléniques des cycles pyrimidiniques, pyridaziniques et azoliques [6].

En RMN du <sup>13</sup>C (Tableau I), la disparition des signaux relatifs aux deux fonctions carbonyles et l'apparition de nouveaux signaux correspondants aux carbones des cycles pyrimidiniques, pyridaziniques et azoliques sont autant de données confirmant la formation des phosphoazolopyrimidines et pyridazines 2, 3, 4, 5 et 5'.

D'autre part, l'examen des déplacements chimiques  $\delta^{13}\text{C}$  du carbone C<sub>5</sub> pour les différentes phosphoazolopyrimidines et pyridazines synthétisées (Tableau I), nous a permis de distinguer, d'une part entre les deux structures probables A et B (Schéma 1) et d'autre part entre les deux composés 5 et 5'.

TABLEAU I: RMN du  $^{13}\text{C}$  pour les composés **2**, **3**, **4**, **5** et **5'**:  $\delta$  en ppm ( $J_{\text{CP}}$  en Hz)

	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>
C <sub>1</sub>	23,5(75,9)	25,7(88,7)	24,8(104,6)	25,5(106,8)	23,0(78,7)	24,3(75,0)	23,2(78,4)	22,7(69,3)
C <sub>2</sub>	41,3(1,5)	40,8(2,0)	41,4(1,6)	41,2(2,0)	40,9(1,7)	41,0(2,2)	41,3(2,0)	40,7(1,5)
C <sub>3</sub>	145,2	151,8	140,8	142,1	141,5	142,5	144,1	145,2
C <sub>4</sub>	119,0	126,0	125,4	126,2	125,1	125,9	123,7	124,3
C <sub>5</sub>	153,9	150,8	140,3	141,5	140,9	141,8	141,5	142,7
C <sub>6</sub>	155,1	155,9	151,9	152,7	152,0	153,1	155,0	155,4
C <sub>7</sub>	154,5	154,8	-	-	-	-	143,2	143,5
C <sub>8</sub>	-	-	-	-	-	-	134,5	135,4
C <sub>9</sub>	-	-	-	-	-	-	110,0-122,9	110,3-122,3
C <sub>10</sub>	35,2(5,0)	32,7	35,0(4,8)	33,8	35,2(5,0)	33,5	34,4(5,2)	33,0
C <sub>11</sub>	28,0	31,5	28,0	31,5	27,7	29,4	27,8	31,2
C <sub>12</sub>	30,1	-	29,3	-	30,0	-	29,7	-
C <sub>13</sub>	15,8(6,3)	15,3(7,0)	16,1(6,0)	15,9(5,9)	126,9-133,5	127,3-133,2	16,1(6,0)	15,9(5,8)
C <sub>14</sub>	60,8(6,0)	60,2(7,0)	60,0(6,0)	60,9(6,0)	-	-	60,5(6,0)	60,2(5,8)

TABLEAU I (suite)

	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>	<b>5'a</b>	<b>5'b</b>	<b>5'c</b>
C <sub>1</sub>	22,6(69,8)	24,1(74,8)	24,3(77,7)	21,7(85,8)	23,4(88,2)	22,5(75,0)
C <sub>2</sub>	40,1	40,9	41,3	44,2	42,7	41,8
C <sub>3</sub>	138,3	138,9	139,1	142,7	143,2	143,0
C <sub>4</sub>	129,1	130,4	126,7-134,4	129,8	135,3	126,5-134,0
C <sub>5</sub>	143,8	144,5	145,1	121,2	119,5	120,4
C <sub>6</sub>	159,4	158,8	157,5	154,3	160,8	156,1
C <sub>7</sub>	145,0	145,2	145,4	143,0	144,2	146,4
C <sub>10</sub>	33,1(4,7)	32,1	33,5	33,9(5,0)	31,2	35,1(5,0)
C <sub>11</sub>	25,9	30,9	27,4	24,9	30,5	26,3
C <sub>12</sub>	27,2	-	30,0	26,4	-	28,5
C <sub>13</sub>	15,1(5,9)	15,4(5,8)	126,7-134,4	15,0(5,8)	15,3(6,0)	126,5-134,0
C <sub>14</sub>	60,3(5,8)	60,9(5,8)	-	60,1(5,8)	60,5(6,0)	-

#### 4- PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution dans  $\text{CDCl}_3$  sur un spectrographe Bruker 300. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont comptés positivement à champ faible par rapport au TMS comme référence interne pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$  et par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85% comme référence externe pour le  $^{31}\text{P}$ . Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. Pour la RMN du  $^1\text{H}$ , les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes: s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, qp: quintuplet, m: multiplet.

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans le  $\text{CHCl}_3$  sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC dont la précision de mesure est de  $4\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ .

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

La séparation des produits huileux indistillables a été faite par chromatographie sur colonne de gel de silice 60 (Fluka).

##### 4-1 Synthèse des $\gamma$ -céto- $\delta$ -formylphosphonates 1

Les  $\gamma$ -céto- $\delta$ -formylphosphonates 1 ont été synthétisés selon le mode opératoire décrit dans notre précédente publication [1].

##### 4-2 Synthèse des $\beta$ -phosphocycloalcaneazolopyrimidines 2, 3 et 4

Un mélange de 0,01 mole de cétoaldéhydephosphonate 1, 0,01 mole d'aminoazole et 0,1g d'acide paratoluène sulfonique dans 100 ml de toluène anhydre, est porté sous reflux pendant 12 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange acétate d'éthyle / hexane (9:1) comme éluant. Les produits solides obtenus sont recristallisés dans le benzène.

2a: Huile; Rdt = 56%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 30,4$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,23$ (t; 6H;  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1,50-3,04(m, 9H, H cycle à 6 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 4,02(qp; 4H;  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 8,32(s, 1H, CH=N-N); 8,44(s, 1H, CH=N-C); IR:  $\nu_{\text{C=N}} = 1600\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1632\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{P=O}} = 1266\text{ cm}^{-1}$ .

2b: Huile; Rdt = 53%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 31,0$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,08$ (t; 6H;  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1,64-3,52(m, 7H, H cycle à 5 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 3,87(qp; 4H;  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 8,40(s, 1H, CH=N-N); 8,62(s, 1H, CH=N-C); IR:  $\nu_{\text{C=N}} = 1600\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1627\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{P=O}} = 1268\text{ cm}^{-1}$ .

3a: Fusion:  $98^\circ\text{C}$ ; Rdt = 70%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 30,5$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,24$ (t; 6H;  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1,54-3,10(m, 9H, H cycle à 6 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 4,13(qp; 4H;  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 8,63(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{\text{C=N}} = 1603\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1650\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{P=O}} = 1265\text{ cm}^{-1}$ .

**3b**: Fusion: 92°C; Rdt = 74%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 30,9; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,02(t; 6H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1,68-3,56(m, 7H, H cycle à 5 et CH<sub>2</sub>-P=O); 3,90(qp; 4H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 8,65(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1602 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1630 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1265 cm<sup>-1</sup>.

**3c**: Fusion: 125°C; Rdt = 75%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 31,2; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,52-3,30(m, 9H, H cycle à 6 et CH<sub>2</sub>-P=O); 7,42-7,91 (m, 10H, H arom.); 8,64(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1600 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1650 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1260 cm<sup>-1</sup>.

**3d**: Fusion: 122°C; Rdt = 68%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 31,5; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,65-3,55(m, 7H, H cycle à 5 et CH<sub>2</sub>-P=O); 7,20-7,76 (m, 10H, H arom.); 8,68(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1600 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1630 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1260 cm<sup>-1</sup>.

**4a**: Fusion: 207°C; Rdt = 85%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 29,7; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,30(t; 6H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1,59-2,98(m, 9H, H cycle à 6 et CH<sub>2</sub>-P=O); 4,12(qp; 4H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 7,12-7,92 (m, 4H, H arom.); 8,25(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1608 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1640 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1273 cm<sup>-1</sup>.

**4b**: Fusion: 194°C; Rdt = 81%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 29,9; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,28(t; 6H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1,62-3,05(m, 7H, H cycle à 5 et CH<sub>2</sub>-P=O); 4,08(qp; 4H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 7,15-7,84 (m, 4H, H arom.); 8,22(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1602 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1639 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1269 cm<sup>-1</sup>.

#### 4-3 Synthèse des $\beta$ -phosphocycloalcaneazolopyridazines **5** et **5'**

Les composés **5** et **5'** ont été préparés à partir du 1-amino-1,3,4-triazole, selon le même mode opératoire utilisé pour la synthèse des phosphopyrimidines **2**, **3** et **4**.

**5a**: Fusion: 131°C; Rdt = 60%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 26,1; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,29(t; 6H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1,50-3,04(m, 9H, H cycle à 6 et CH<sub>2</sub>-P=O); 3,99(qp; 4H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 8,26(s, 1H, C-CH=N); 8,89(s, 1H, N-CH=N); IR:  $\nu_{C=N}$  = 1603 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C=C}$  = 1626 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{P=O}$  = 1273 cm<sup>-1</sup>.

**5b**: Fusion: 115°C; Rdt = 62%; RMN <sup>31</sup>P:  $\delta$  = 26,6; RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  = 1,30(t; 6H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 1,63-3,10(m, 7H, H cycle à 5 et CH<sub>2</sub>-P=O); 4,05(qp; 4H; <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 7,0; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O);

O); 8,20(s, 1H, C-CH=N); 8,90(s, 1H, N-CH=N); IR:  $\nu_{C=N} = 1602 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C=C} = 1628 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{P=O} = 1270 \text{ cm}^{-1}$ .

**5c**: Fusion: 160°C; Rdt = 57%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 29,0$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,54-3,21$ (m, 9H, H cycle à 6 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 7,40-7,94 (m, 10H, H arom.); 8,24(s, 1H, C-CH=N); 8,92(s, 1H, N-CH=N); IR:  $\nu_{C=N} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C=C} = 1625 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{P=O} = 1266 \text{ cm}^{-1}$ .

**5'a**: Fusion: 67°C; Rdt = 20%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 25,1$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,25$ (t; 6H;  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1,55-3,10(m, 9H, H cycle à 6 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 4,02(qp; 4H;  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 7,89(s, 1H, CH=C); 8,90(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N} = 1603 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C=C} = 1630 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{P=O} = 1270 \text{ cm}^{-1}$ .

**5'b**: Fusion: 58°C; Rdt = 22%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 25,5$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,27$ (t; 6H;  $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 1,69-3,26(m, 7H, H cycle à 5 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 3,99(qp; 4H;  $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{PH}} = 7,0$ ;  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ); 7,87(s, 1H, CH=C); 8,98(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N} = 1604 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C=C} = 1628 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{P=O} = 1272 \text{ cm}^{-1}$ .

**5'c**: Fusion: 93°C; Rdt = 18%; RMN  $^{31}\text{P}$ :  $\delta = 28,6$ ; RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,57-3,25$ (m, 9H, H cycle à 6 et  $\text{CH}_2\text{-P=O}$ ); 7,38-7,95 (m, 10H, H arom.); 7,80(s, 1H, CH=C); 8,94(s, 1H, CH=N); IR:  $\nu_{C=N} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C=C} = 1625 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{P=O} = 1269 \text{ cm}^{-1}$ .

## REFERENCES

- [1] S. Touil et H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tunisie*, accepté le 16-10-1998, (sous presse).
- [2] A. Takamizawa et S. Hayachi, *Yakugaku Zasshi*, **1963**, 83, 313; *Chem. Abstr.*, **1963**, 59, 5147a.
- [3] S. S. Tseng, H. J. Brabander et J. W. Epstein, *Amer. Cyanamid Co. US. US4*, 963, 553; *Chem. Abstr.*, **1991**, 114, 228937u.
- [4] M. Arita, T. Saito, H. Sato, M. Uehata et H. Okuda, *Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd*, *PCT Int. Appl. WO* 93 05, 021; *Chem. Abstr.*, **1993**, 119, 95006u.
- [5] M. Grifantini, P. Franchetti, L. Cappellacci, P. La colla, G. Loi Anna et G. Piras, *PTC Int. Appl. WO* 96 09, 307; *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 87111h.
- [6] J. S. Bajwa et P. J. Sykes, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 3085.

