

Les benzodiazépines : aspects historiques, éléments de structure-activité et perspectives d'avenir

par J.-C. Gagnault et L. Nédélec

(Centre de recherches Roussel-Uclaf, 102, route de Noisy,
93230 Romainville)

Introduction

L'histoire de la découverte des premières benzodiazépines mérite, à bien des égards, d'être contée. En effet, l'analyse de cet épisode des recherches pharmaceutiques et médicales révèle, au-delà de son propre intérêt, certains aspects que l'on retrouve, en partie, dans la genèse de plusieurs autres médicaments majeurs. Ainsi, la naissance de cette remarquable série chimique résulte de circonstances où se mêlent le hasard, des observations plus ou moins fortuites, un travail intensif de la part des chimistes et des pharmacologues et une grande rigueur dans l'exploitation rationnelle de données souvent aléatoires.

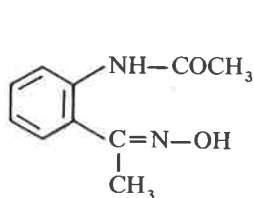
Les prémices de cette aventure fascinante, pleine d'imprévus et loin d'être finie, qui aboutira au Librium en 1960 et à ses nombreux dérivés, se situent apparemment aux alentours de 1950, dans le sillage de la naissance des psychotropes. Pourtant, des « germes » de ce qui allait devenir les benzodiazépines étaient apparus vers 1930 au cours de recherches sur des substances tinctoriales par le biais de composés analogues à des produits préparés en 1891 !

I. Histoire des premières benzodiazépines (Librium, Valium)

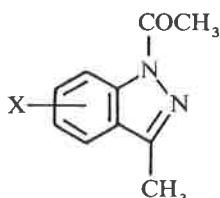
En 1952, Delay, Deniker et Harl (1) montrèrent à la suite des travaux de Laborit et Huguenard (2) que la chlorpromazine (Largactil®), synthétisée dans les laboratoires de Rhône-Poulenc, a des propriétés tranquillisantes majeures. Cette découverte capitale ouvre, dès lors, une nouvelle voie à la recherche thérapeutique dans laquelle s'engouffrent de très nombreuses équipes dont celle de Leo H. Sternbach chez Hoffmann-La Roche. Ce laboratoire décida en effet de rechercher d'autres molécules tranquillisantes et de mettre au point des tests pharmacologiques pour en vérifier l'activité. Au lieu de s'engager dans les séries chimiques ouvertes par le méprobamate, la réserpine et la chlorpromazine, ou d'emprunter la voie d'hypothèses pharmacochimiques sophistiquées, Sternbach préféra se laisser guider par son attachement à la synthèse chimique. Il fixa cependant, *a priori*, un certain nombre de critères auxquels les nouveaux composés devraient répondre : être facilement accessibles, se prêter à de multiples variations chimiques et appartenir à des séries relativement inexplorées. Il pensa donc, tout naturellement, aux recherches qu'il avait menées durant son stage post-doctoral à Cracovie, vingt ans plus tôt, dans la perspective de trouver de nouveaux colorants*. Certaines des

® registered = marque déposée

* Il est à noter que les colorants interviennent alors pour la deuxième fois dans l'histoire des médicaments. En effet, Erlich avait remarqué, dès 1881, la légère action défavorable du bleu de méthylène sur la croissance de l'agent (Plasmodium) de la fièvre des marais (malaria). Cette observation conduisit aux antipaludiques de synthèse puis, grâce à Domagk et à l'équipe de Fourneau, indirectement aux premiers antibactériens actifs par voie générale : les sulfamides (5).

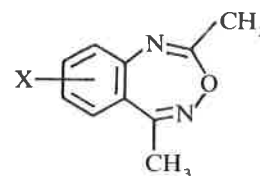


1



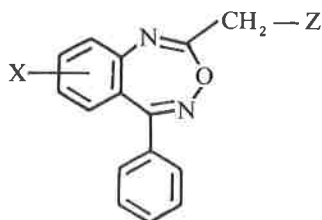
2 (1891)

Acétyl-1 méthyl-3
1*H*-indazole(s)



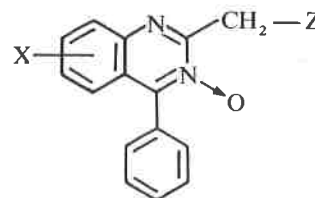
3 (1924)

Diméthyl-2,5
benzoxadiazépine(s)-3,1,4



4a Z = Cl

4b Z = N $\begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R' \end{matrix}$



5a Z = Cl (1955)

Oxyde(s)-3 de chlorométhyl-2
phényl-4 quinazoline

5b Z = N $\begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R' \end{matrix}$

Oxyde(s)-3 d'aminométhyl-2
phényl-4 quinazoline

Tableau 1

molécules de cette série avaient déjà été obtenues, en 1891, par von Auwers et von Meyenburg (3) qui croyaient avoir affaire à des dérivés de l'acétylindazole 2 (tableau 1). La structure de ces derniers fut réexaminée plus tard par Meisenheimer et Dietrich (4) qui attribuèrent définitivement, du moins le pensaient-ils, à ces composés obtenus par déshydratation d'acylamino-cétoximes du type 1, une structure benzoxadiazépique 3.

Cette assertion fut admise jusqu'en 1953 ou 1954, non sans susciter quelques doutes sur sa réalité. Quoiqu'il en soit, l'équipe d'Hoffmann-La Roche se mit à synthétiser avec ardeur un grand nombre de produits apparentés à ceux préparés vers 1930 tel que 4a, essayant et réussissant même à brancher sur le noyau des chaînes méthylaminées souvent porteuses d'activité 4b. Au cours de la réalisation de ce programme, ils se rendirent compte que les produits synthétisés étaient en fait des oxydes de quinazoline 5.

La révélation de cette structure inattendue les stimula et ils synthétisèrent de nombreux produits, bien cristallisés certes, mais désespérément sans grand intérêt pharmacologique. Il n'est donc pas étonnant que les travaux sur ces quinazolines aient été arrêtés, en 1955, au profit d'autres problèmes qui paraissaient à l'époque d'une plus grande importance. Mais les résultats de cette nouvelle orientation furent si décevants qu'il fut décidé, en avril 1957, de changer une nouvelle fois de sujet. Intervint alors un hasard qui se révéla par la suite des plus heureux, sans doute favorisé par la passion et le goût de l'observation d'un chimiste de l'équipe. En effet, avant de s'engager dans de nouvelles recherches il fut procédé à une remise en ordre du laboratoire. Durant cette opération de table rase, l'un des collaborateurs de Sternbach, Earl Reader, remarqua quelques centaines de milligrammes d'une base et de son chlorhydrate, tous les deux très bien cristallisés et voués à la destruction. Reader attira alors sur eux l'attention de son Patron.

On se rendit compte qu'il s'agissait de molécules préparées dans le cadre du programme de 1955 et qu'elles résultaient de l'action de la méthylamine sur l'oxyde de quinazoline chlorométhylée 6a (tableau 2). Sternbach décida alors d'envoyer, sans conviction, le sel soluble aux essais pharmacologiques pour tester ses éventuelles propriétés tranquillisantes. Ce sentiment était tellement précis en lui qu'il s'appretait à en finir avec ce travail sur les oxydes de quinazoline par une publication d'intérêt purement chimique. Il était loin de penser qu'il entendrait très vite parler favorablement de ce qu'il pensait être du chlorhydrate de l'oxyde de quinazoline 6b. Il imaginait encore moins que ce simple geste d'envoyer en pharmacologie ce sel, serait le point de départ d'un programme de plusieurs années prodigieusement et exemplairement fructueux.

Il fut donc très surpris de recevoir, quelques jours après, c'est-à-dire en mai 1957, un appel téléphonique enthousiaste du pharmacologue L. O. Randall au sujet du produit échappé de peu aux bienfaits d'une saine remise en ordre! Les résultats préliminaires d'un triage (screening) pharmacologique venaient de révéler que ce composé possédait des propriétés inhabituelles et très intéressantes sur les six tests qui avaient été retenus à l'origine pour sélectionner les molécules potentiellement tranquillisantes. Il présentait même des qualités supérieures (toxicité plus faible, moins d'effets sédatifs) à celles des produits de référence de l'époque (méprobamate, réserpine, et chlorpromazine). Tandis que Randall et coll. approfondissaient l'étude pharmacologique de cette molécule aux propriétés passionnantes, Sternbach et coll. reconsidérèrent de leur côté sa structure à la suite de certaines réserves qu'ils avaient émises en 1955 sur des analogues de la même série. Ils déterminèrent bientôt que le produit testé *in extremis* en pharmacologie était non pas l'oxyde de quinazoline 6b mais en réalité une benzodiazépine 1-4 N-oxyde 8 résultant d'un réarrange-

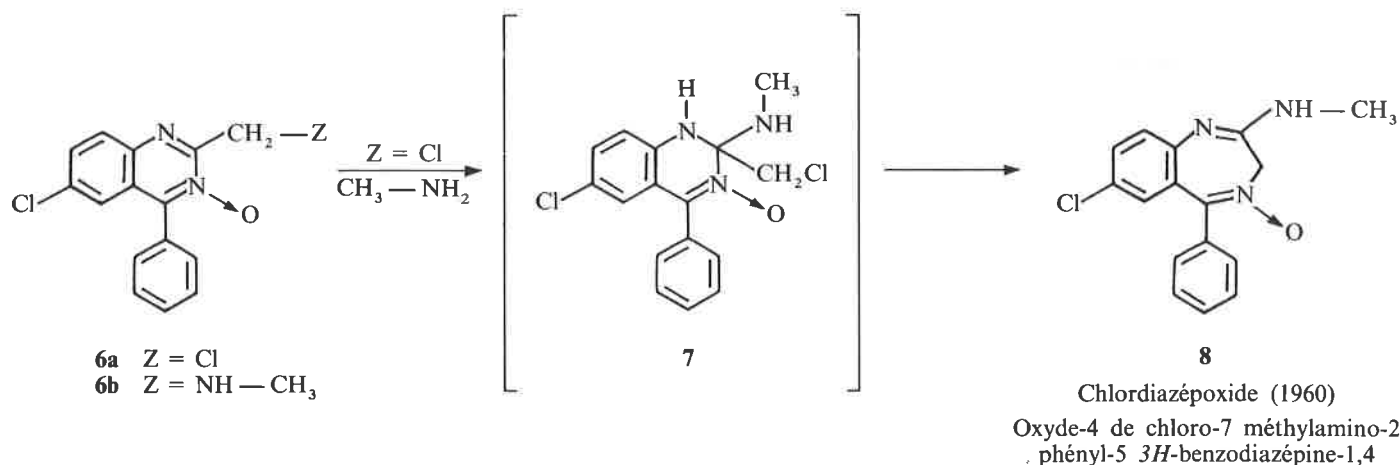


Tableau 2

ment inattendu de la quinazoline de départ au cours de la substitution de l'atome de chlore du dérivé **6a** par la méthylamine, vraisemblablement par l'intermédiaire du produit d'addition **7**.

Il restait à vérifier toutes les potentialités thérapeutiques de cette benzodiazépine 1-4 pour l'élever au rang de médicament ce qu'elle deviendra, dès 1960, sous le nom de chlordiazépoxyde (Librium®) et enfin à lui assurer une descendance fructueuse à la hauteur de ses qualités. Ce développement rapide constitue un fait tout à fait remarquable dans l'histoire de la naissance des médicaments modernes.

Tandis que les essais cliniques se déroulaient, les chimistes et les pharmacologues s'efforçaient d'optimiser cette intéressante série chimique. Ils aboutirent ainsi, par étapes successives, à de nouvelles séries de benzodiazépines 1-4, ayant un profil pharmacologique de même nature que celui du chlordiazépoxyde. En 1959, juste avant l'introduction du Librium®, les pharmacologues sélectionnèrent un dérivé plus actif, le diazépam, lancé en 1963 sous le nom de Valium®.

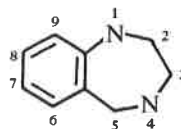
II. Développement des benzodiazépines : éléments de structure-activité

Le Valium issu des recherches sur les tranquillisants ouvrait en fait, plus encore que son prédécesseur le Librium, une classe thérapeutique nouvelle : celle des anxiolytiques dont il devenait le produit de référence. Ceci explique non seulement son succès prodigieux mais encore l'engouement de nombreuses autres firmes pharmaceutiques pour ce type de molécules. Ainsi, on a relevé, entre 1973 et 1978, le dépôt de près de 1 600 brevets et la publication de près de 12 000 mémoires sur le sujet. Ce travail intense a débouché sur la commercialisation de plusieurs benzodiazépines, surtout 1-4, qui forment aujourd'hui la majeure partie du marché des anxiolytiques. On doit remarquer, ici, que les produits dont les activités sont quantitativement les plus fortes, sont, en général, utilisés pour leurs propriétés hypnotiques particulièrement intéressantes en clinique.

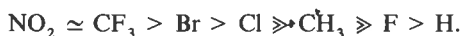
Le tableau 3 recense les produits vendus en France.

Le grand nombre de molécules préparées à ce jour a permis de dégager les éléments structuraux les plus favorables à l'activité. Il est cependant difficile de cerner avec précision l'influence relative des modifications structurales sur chacune des composantes du profil pharmacologique dont les intensités peuvent varier entre

elles selon les benzodiazépines considérées : actions anxiolytique, sédatrice, myorelaxante et anticonvulsivante. On se limitera donc à un simple rappel des variations les plus significatives, en sachant que celles-ci modifient non seulement l'activité intrinsèque de la molécule considérée, mais également sa pharmacocinétique et son métabolisme qui sont aussi des facteurs déterminants de l'activité du produit et de ses applications thérapeutiques.



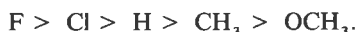
De l'ensemble des variations structurales effectuées, il ressort que la présence d'un substituant attracteur d'électrons en position 7 du noyau des benzodiazépines est favorable sinon indispensable à l'activité. Celle-ci est, en général, d'autant plus élevée que le substituant est plus attracteur, exception faite pour le fluor :



La substitution en d'autres positions du noyau aromatique supprime ou diminue considérablement l'activité.

Les dérivés nitrés, les plus actifs, sont principalement prescrits comme hypnotiques (Nitrazépam, Flunitrazépam) ou anticonvulsivant (Clonazépam) alors que par exemple, les produits chlorés, qui constituent la famille la plus nombreuse, sont utilisés plutôt comme anxiolytiques.

Au niveau du phényle en position 5, la substitution en ortho est la plus favorable et l'activité varie avec la nature du substituant dans l'ordre suivant :

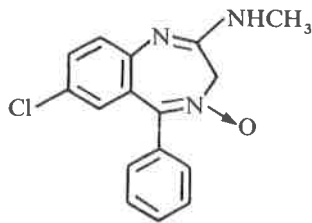


La combinaison du nitro en 7 et du fluor en ortho du phényle conduit au Flunitrazépam considéré, à l'heure actuelle, comme l'une des benzodiazépines les plus actives. Il est surtout prescrit dans les insomnies sévères et comme hypno-inducteur dans les anesthésies.

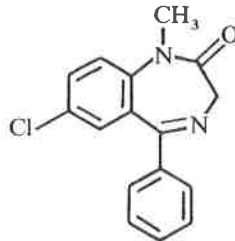
La présence du phényle exocyclique n'est pas indispensable puisqu'on peut le remplacer, bien qu'avec une diminution d'activité, non seulement par un hétérocycle bioisostère, tel que la pyridine (Bromazépam), mais aussi par un cyclohexényle (Tetrazépam); ce dernier dérivé étant principalement prescrit comme myorelaxant.

Tableau 3

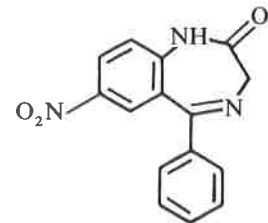
Benzodiazépines 1-4



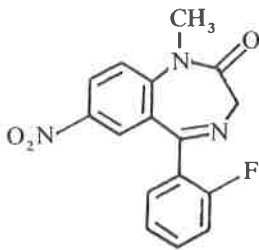
Chlordiazépoxyde
(Librium®)



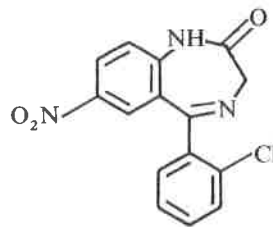
Diazépam
(Valium®)



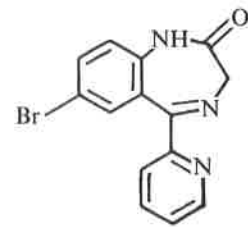
Nitrazépam
(Mogadon®)



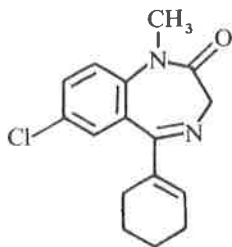
Flunitrazépam
(Rohypnol®)



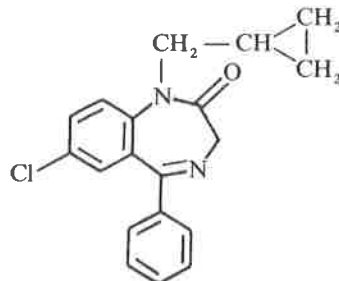
Clonazépam
(Rivotril®)



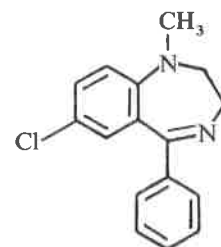
Bromazépam
(Lexomil®)



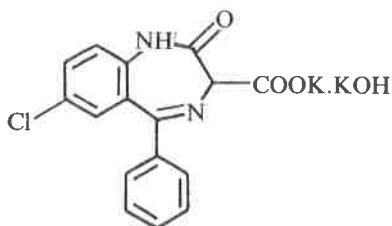
Tétrazépam
(Myolastan®)



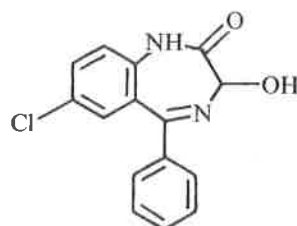
Prazépam
(Lysanxia®)



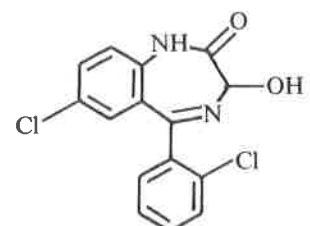
Médazépam
(Nobrium®)



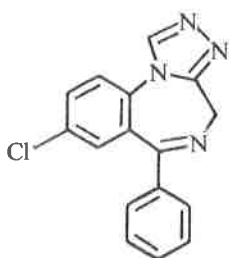
Clorazépate dipotassique
(Tranxène®)



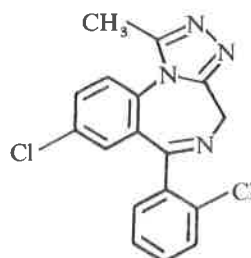
Oxazépam
(Séresta®)



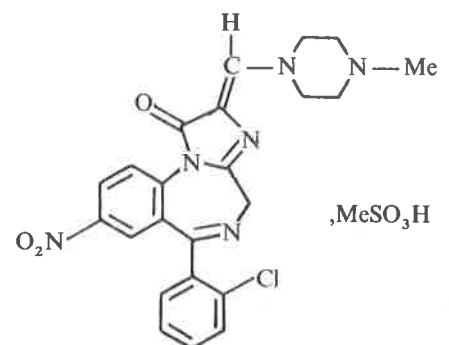
Lorazépam
(Témesta®)



Estazolam
(Nuctalon®)



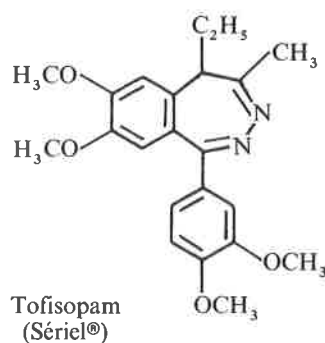
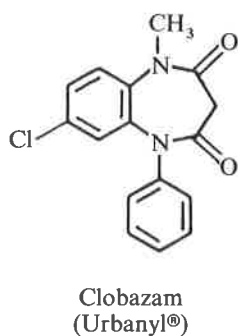
Triazolam
(Halcion®)



Loprazolam
(Avlane®)

Tableau 3 (suite)

Benzodiazépines 1-5 et 2-3



* Commercialisation prévue en 1983.

La présence d'un radical méthyle (éliminé par métabolisation Cf. *infra* sur l'atome d'azote en position 1 induit un effet plus prononcé que l'éthyle, l'hydrogène ($\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{H}$) ou des substituants plus encombrants comme le cyclopropylméthyle (Prazépam, qui est essentiellement indiqué dans l'anxiété).

La réduction de la fonction amide ou celle de l'imine aboutit en général à des produits pharmacologiquement moins actifs comme le Médazépam (Nobrium®) indiqué dans l'anxiété, l'insomnie et les contractures musculaires.

Les dérivés substitués en 3 utilisés en thérapeutique sont soit des précurseurs (Chlorazépate) soit, au contraire, des métabolites (Oxazépam, Lorazépam) des composés méthyléniques correspondants (par exemple

Diazépam → Desméthyldiazépam → Oxazépam
utilisé notamment comme anxiolytique, myorelaxant).

Plus récemment, sont apparues des benzodiazépines comportant un cycle supplémentaire triazolique résultant d'une annelation entre les positions 1 et 2 [par exemple Estazolam (Nuctalon®), Triazolam (Halcion®)]. Ces dérivés tricycliques très actifs sont utilisés comme hypnotiques. Le Loprazolam (Avlane) (6), substance apparentée à la série précédente, sera prochainement commercialisé dans cette indication.

Le remplacement en 4-5 de la fonction imine, $\text{C} = \text{N}$, des benzodiazépines 1-4 de la série du diazépam par une fonction amide $\text{>N}-\text{CO}-$ bioisostère (tableau 3), a conduit aux benzodiazépines 1-5 à la suite des travaux de Boeringher et de Roussel Maestretti (1966). Le Clobazam (Urbanyl®) (7) qui manifeste une action anxiolytique rapide tout en étant dépourvu d'effets sédatifs majeurs, est le premier représentant commercialisé de cette série. Enfin, une benzodiazépine 2-3, dont les noyaux aromatiques portent d'une manière inhabituelle des groupements méthoxylés, est commercialisée comme anxiolytique doux sous le nom de Tofisopam.

De nombreux travaux ont été consacrés aux benzodiazépines dans le but de rechercher une corrélation entre certains éléments structuraux et l'une quelconque de leurs activités biologiques (anxiolytique, anticonvulsivante, ...) ce qui aurait pu susciter la synthèse de nouvelles molécules ayant un profil mieux dissocié. Jusqu'à présent, les recherches entreprises dans ce sens n'ont pas permis de s'écarter nettement des structures classiques. L'une des raisons pourrait être que la plupart des benzodiazépines actives, telles que le diazépam et le Clobazam (Cf. figure), présentent entre elles de grandes analogies structurales, comme l'ont montré des études de radiocristallographie et d'analyse conformationnelle, qui ne permettent pas de faire apparaître des différences géométriques significatives en rapport avec leur profil pharmacologique.

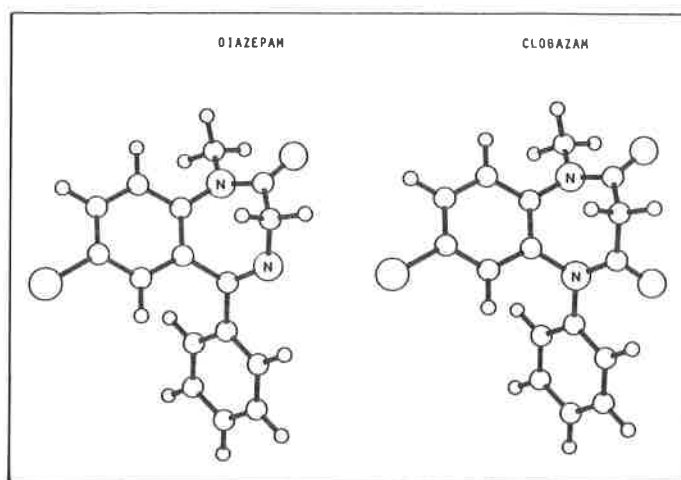


Figure. Représentations spéciales du Diazépam et du Clobazam obtenues par analyse conformationnelle selon la méthode « Script » (13).

Cependant, il est probable que la répartition électronique au sein de ces molécules joue un rôle essentiel dans leur activité, comme le suggère notamment l'influence déterminante de la nature du substituant en 7.

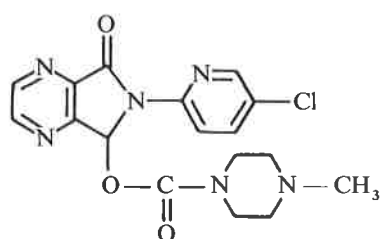
III. Perspectives d'avenir

Pendant une vingtaine d'années les biologistes se sont attachés à développer la pharmacologie et la clinique des benzodiazépines pour essayer de préciser leur mécanisme d'action. Ces études ont révélé que leurs effets au niveau cérébral résultaient d'interactions complexes avec divers systèmes neuronaux notamment avec celui du GABA. Cependant, il restait encore beaucoup à faire pour comprendre le mécanisme de leur action anxiolytique.

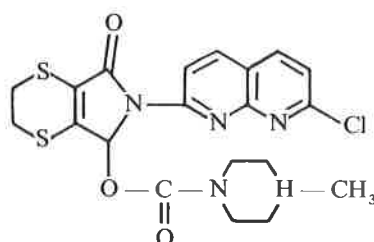
Un pas important dans ce sens était réalisé, en 1977, lorsque presque simultanément, Squires et Braestrup (8) d'une part, et Mohler et Okada (9) d'autre part, montrèrent que le diazépam (marqué au tritium) se fixait spécifiquement sur des récepteurs du tissu cérébral. On a alors constaté que toutes les benzodiazépines actives chez l'Homme ou l'Animal se liaient également à ce récepteur, ce qui pourrait être à l'origine de leurs activités. Cela suggérait aussi l'existence possible de substance(s) ligante(s) endogène(s) anxiolytique(s) ou anxiogène(s) activement recherchée(s) depuis, mais non encore identifiée(s) à ce jour.

Tableau 4. Composés se fixant sur le(s) récepteur(s) des benzodiazépines (exemples)

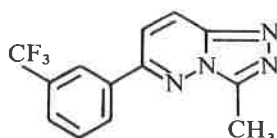
Agonistes



Zopiclone (Imovance®) (10)

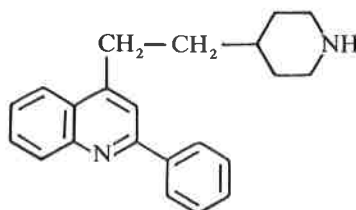


Suriclone (14)



CL 218872 (11)

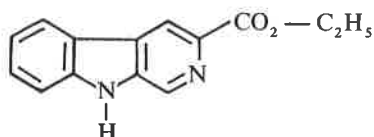
Méthyl-3 (trifluorométhyl-3 phényl)-6
s-triazolo [4,3-b] pyridazine



PK 8165 (15)

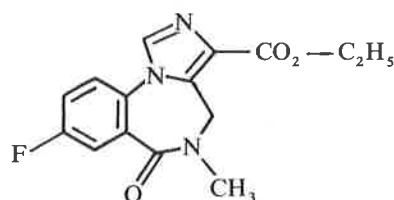
[(pipéridinyl-4)-2 éthyl]-4
phényl-2 quinoléine

Antagonistes ou mixtes



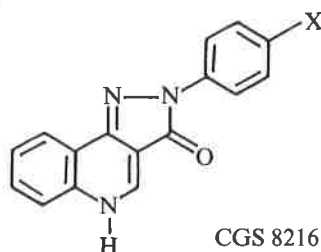
β CCE (16)

β -carboline 3-carboxylate
d'éthyle



RO 15-1788 (17)

Dihydro-5,6 fluoro-8 méthyl-5 oxo-6
imidazo [1,5-a] 4H-benzodiazépine-1,4
3-carboxylate d'éthyle



CGS 8216 X = H Antagoniste

X = OCH₃ Mixte

CGS 9896 X = Cl Agoniste (18)

Dihydro-2,5 3H-pyrazolo
[4,3-c] quinolinone(s)-3

Peu de temps après, on observait que cette aptitude à se lier à ce type de récepteur n'était pas limitée à la série des benzodiazépines, mais que des substances comme la Zopiclone (tableau 4), dont on avait reconnu auparavant les propriétés tranquillisantes et sédatives, étaient également capables de se fixer au récepteur benzodiazépinique (10).

La découverte de Squires et coll. et de Möhler et coll. a provoqué au sein de l'industrie pharmaceutique un nouvel essor dans la recherche d'anxiolytiques. En effet, l'utilisation, en routine, du test *in vitro* a permis d'examiner en quelques années des milliers de produits de structures diverses et de révéler ainsi de nouvelles têtes de séries chimiques dont le développement se poursuit activement.

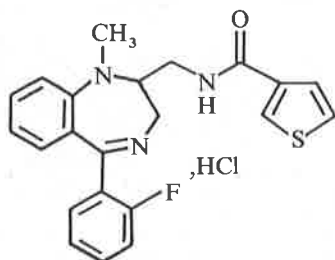
Le tableau 4 montre la structure de quelques-unes de ces molécules dont certaines présentent chez l'Animal des activités qui rappellent à bien des égards celles des benzodiazépines. L'étude biologique de la plupart d'entre elles est encore à ses débuts et leur place en thérapeutique reste, en général, à préciser. Mais tous les laboratoires travaillant dans ce domaine espèrent trouver parmi ces substances (ou d'autres à découvrir), le meilleur des anxiolytiques (spécificité d'action et minimum d'effets secondaires gênants).

On a remarqué récemment, parmi les produits ayant une affinité pour ces récepteurs, des composés qui non seulement ne possèdent aucune des activités des benzodiazépines, mais qui s'opposent même à la plupart de celles-ci (tableau 4 antagonistes). Dans la même série chimique, suivant le type de substitution, on peut d'ailleurs trouver pour des molécules très proches des activités, soit agoniste, soit antagoniste, voire mixte (pyrazoloquinoléines, tableau 4).

Par ailleurs, Klepner et coll. (11) ont suggéré qu'il pourrait exister au moins deux types de récepteurs : certaines des substances précédentes (tableau 4) se lieraient à un seul type de récepteur alors que les benzodiazépines se fixeraient sur les deux dont l'un serait couplé au système gabaergique.

Enfin, très récemment, Rôme et coll. (12) viennent de décrire des molécules de structure benzodiazépinique dépourvues d'affinité pour les récepteurs des benzodiazépines et sans action anxiolytique. Par contre, selon le type de substitution, ces molécules se lient sélectivement aux récepteurs opiacés μ , δ et χ et sont analgésiques.

Par exemple, le Tifluadom serait spécifique des récepteurs opiacés :



Tifluadom
(KC 5103)

Conclusion

Le succès des benzodiazépines qui n'a cessé de s'affirmer depuis plus de 20 ans est dû principalement à leur bonne tolérance associée à leurs propriétés tranquillisantes mineures et hypnotiques d'un type particulier. Cependant, si ces indications représentent incontestablement leurs deux plus grandes utilisations cliniques, il faut noter qu'elles sont également prescrites, bien qu'à moindre degré, pour leurs propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes.

Les résultats récemment obtenus avec les études biochimiques sur récepteurs laissent présager de nouveaux et fructueux développements notamment dans des séries chimiques différentes. On peut espérer que ces nouvelles études permettront de découvrir des anxiolytiques encore plus sélectifs et de progresser dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'anxiété. Elles pourraient aussi ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine des psychotropes et peut être même, comme le suggèrent les travaux les plus récents, dans celui de la douleur.

Bibliographie

- (1) J. Delay, P. Deniker et J. M. Harl, *Ann. Médicopsychol.*, 1952, **110**, 112.
- (2) H. Laborit et P. Huguenard, *Presse méd.*, 1951, **59**, 1329; 1952, **60**, 1455.
- (3) K. von Auwers et von Meyenburg, *Chem. Ber.*, 1891, **24**, 2370.
- (4) J. Meisenheimer et A. Diedrich, *Chem. Ber.*, 1924, **57**, 1715.
- (5) J. et J. Trefouël, F. Nitti et D. Bovet, *C.R. de la Soc. de biol.*, 1935, **120**, 756.
- (6) J. B. Taylor, *Med. Chemistry, Proc. 5th Int. Symposium 1976*, J. Mathieu (ed) Elsevier, Amsterdam, 1977, p. 205.
- (7a) S. Rossi, O. Pirola, R. Maggi, *La Chimica e l'Industria*, 1969, **51**, 479.
- (7b) F. Barzaghi, R. Fournex et P. Mantegazza, *Arzneim. Forsch.*, 1973, **23**, 683.
- (8) R. F. Squires et C. Braestrup, *Nature*, 1977, **266**, 732.
- (9) H. Möhler et T. Okada, *Science*, 1977, **198**, 849.
- (10) J. C. Blanchard, A. Boireau, C. Garrett et L. Julou, *Life Science*, 1979, **24**, 2417.
- (11) C. A. Klepner, A. S. Lippa, D. I. Benson, M. C. Sano et B. Beer, *Pharmacol. Bioch. Behavior*, 1979, **457**, 11.
- (12) D. Rôme, H. H. Bürscher, R. C. Hill, R. Maurer, T. J. Petchen, D. Zeugner, W. Benson, E. Finner, W. Milkowki et P. W. Thies, *Nature*, 1982, **298**, 759.
- (13) N. C. Cohen, P. Colin et G. Lemoine, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 1711.
- (14) J.-C. Blanchard, communication, First French Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Lake Biwa, Japon, mai 1981.
- (15) G. Le Fur, J. Mizoule, M. C. Burgevin, O. Ferris, M. Heaulme, A. Gauthier, C. Guerey, A. Uzan, *Life Sciences*, 1981, **28**, 1439.
- (16) C. Braestrup, M. Nielsen, C. E. Olsen, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 1980, **77**, 2288.
- (17) W. Hunkeler, H. Möhler, L. Pieri, P. Polc, E. P. Bonetti, R. Cumin, R. Schaffner, W. Haefely, *Nature*, 1981, **290**, 514.
- (18) N. Yokoyama, B. Ritter, A. D. Neubert, *J. Med. Chem.*, 1982, **25**, 337.

Sélection d'articles généraux

- 1,4-Benzodiazépines. Chemistry and some aspects of the structure-activity relationships, Léo H. Sternbach *Angew. Chem., internat. edit.*, 1971, **10**, 34.
- The benzodiazépines story, Léo H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, 1979, **22**, 1
- Anxiolytics
in « Handbook of Experimental Pharmacology » vol. 55/II, 1977; Ed. L. L. Iversen, S. D. Iversen et S. H. Snyder (Springer Verlag).
- Anxiolytics
in « Industrial Pharmacology » vol. 3, 1979; Ed. S. Fielding et H. Lal (Futura Publishing Company Inc., New York).
- Benzodiazépines
dans « Actualités de Chimie Thérapeutique » 8^e série, 1981.
- a) Léo H. Sternbach, The chemistry of centrally acting 1,4-benzodiazépines and some aspects of their structure-activity relationship, p. 29.
- b) Jacques R. Boissier, Claude Dumont. Quelques aspects comportementaux de la pharmacologie des benzodiazépines, p. 57.
- c) H. Mohler, J. G. Richards, Benzodiazépines receptors in the central nervous system, p. 89.
- d) Peter Hunt, The assay of benzodiazépines by a radioreceptor technique, p. 99.
- e) J. P. Cano, R. Amrein, R. Dubuis, Pharmacocinétique et applications cliniques des benzodiazépines, p. 115.
- f) Utilisation des benzodiazépines comme hypnotiques, n° spécial de la *Nouvelle Presse Médicale*, 1982, **40**, (14 octobre).