## 11H-PYRIDO[3',2':4,5]PYRROLO[2,3-g]ISOQUINOLÉINES (AZA-7 ELLIPTICINES) SUBSTITUÉES SUR LEUR POSITION 6

C. RIVALLE, C. DUCROCQ, J-M. LHOSTE, F. WENDLING et E. BISAGNI\*

Institut Curie, Section de Biologie, Bâtiments 110-112, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 Orsay, France

et

J-C. CHERMANN

Unité d'Oncologie Virale, Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, 75024 Paris Cedex 15, France

## (Received in France 9 July 1980)

Résumé-La synthèse de 11H-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléines (aza-7 ellipticines) substituées sur leur position 6 par des chaînes dialkylaminoalkylaminées est réalisée en 6 étapes à partir de la chloro-2 nitro-3 pyridine et des amino-6 méthyl-5 (et diméthyl-5,8) isoquinoléines-2H-ones-1 déjà décrites. Un bref aperçu des résultats biologiques montre que les dérivés de ce nouvel hétérocycle sont moins intéressants que leurs analogues dérivés des 5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléines (aza-9 ellipticines) et des pyrido[4,3-b]carbazoles (ellipticines proprement dites).

Abstract-6-Dialkylaminoalkylamino substituted 11H-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolines (7-aza ellipticines) were obtained by a six step synthesis starting from 2-chloro-3-nitro pyridine and 6-amino-5-methyl (and 5.8-dimethyl) isoquinoline-1-2H-ones already described. A brief survey of biological results shows that derivatives of this new heterocyclic ring system are less interesting than their 5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinolines (9-aza ellipticines) and pyrido[4,3-b]carbazoles (ellipticines) analogues.

Dans plusieurs mémoires récents, nous avons décrit la synthèse de la 6,11 diméthyl 5H pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine (aza-9 ła ellipticine),<sup>1</sup> celle de dérivés du même hétérocycle substitués sur leur position 10 par des chaînes dialkylaminoalkylaminées 1b<sup>2</sup> puis de pyrido[4,3-b]carbazoles (ellipticines) pareillement substitués 2a.



 $1a = R_1 = H; R_2 = CH_3$ 

$$1b = R_1 = NH - (CH_2)_n - N \setminus \frac{R_3}{R_3}; R_2 = H \text{ ou } CH_3$$
$$1c = R_1 = NH - (CH_2)_3 - N(Et)_2; R_2 = H \text{ ou } CH_3$$

$$2a = R_1 = NH-(CH_2)_n - N R_4$$
  

$$R_2 = H, CH_3 \text{ ou } CH_2C_6H_5;$$
  

$$R_3 = H \text{ ou } CH_3$$
  

$$2b = R_1 = R_2 = H; R_3 = CH_3$$
  

$$2c = R_1 = NH-(CH_2)_3 - N(Et)_2$$
  

$$R_2 = R_3 = CH_3$$

Pour le composé 1a, la cytotoxicité in vitro et l'activité antitumorale sur la leucémie L1210 se sont avérées au moins égales à celles du dérivé de l'hydroxy-9 ellipticine 2b quaternarisé en 2 par un groupement méthyle.<sup>4</sup> Quant aux composés comportant une chaîne polyaminée et plus particulièrement 1c et 2c, leur activité antitumorale est encore plus importante que celle des composés fondamentaux correspondants qui ne comportent pas de tels substituants.4-6

L'étude des analogues de 1c et 2c dérivés de la série 11H - pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinotéine ou aza-7 ellipticine (3) étant susceptible de fournir des données complémentaires concernant les relations structureactivité biologique à propos des composés intercalants du type ellipticine, leur préparation constituait un objectif intéressant.



11H-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléine

L'objet du présent mémoire est de décrire la synthèse des quelques dérivés de ce nouvel hétérocycle que nous avons ainsi été conduits à préparer, tout en donnant, pour conclure, un bref aperçu des résultats biologiques qu'ils ont permis d'enregistrer.

Pour accéder aux 5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g] isoquinoléines 1, nous avions appliqué la réaction de Graebe-Ullmann aux 1H-v-triazolo[4,5-c] pyridines formées à partir des produits de condensation de la chloro-4 nitro-3 pyridine et de diverses amino-6 isoquinoléines.<sup>1,2</sup> En principe, pour former leurs isomères dérivés des 11H-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g] isoquinoléines 3, il suffisait d'appliquer la même séquence réactionnelle au départ de la chloro-2-nitro-3 pyridine 4. Cependant, l'utilisation de 3H-v-triazolo[4,5-b] pyridines au lieu de leurs isomères 1H-v-triazolo [4,5-c] pouvait se traduire par des différences de comportement notables sur le plan chimique, et nous avons d'abord testé cette voie de synthèse sur deux substrats modèles plus simples.

Alors que la chloro-4-nitro-3 pyridine se condense avec les amines primaires aromatiques dans divers solvants, pour conduire aux dérivés attendus avec de bons rendements, la chloro-2-nitro-3 pyridine 4 réagit beaucoup moins rapidement dans ces conditions. Au départ du composé 4 et des amines 5(p-xylidine 5a et cyano-3-méthyl-2 aniline 5b), il est ainsi nécessaire de faire la substitution par fusion, à 150° pendant 24 h.

Par réduction catalytique sur charbon palladié, les nitro pyridines ainsi obtenues 6 conduisent normalement aux amines correspondantes 7 que le nitrite de sodium transforme en v-triazolo[4,5-b] pyridines 8. Pour passer de ces dernières aux  $\alpha$ -carbolines correspondantes 9, nous avons d'abord étudié la cyclisation thermique (340° dans la paraffine). Dans ces conditions, le composé 8a subit la cyclisation attendue en  $\alpha$ -carboline 9a (13%) tandis que la triazolopyridine 8b conduit à un dérivé tricyclique 10.

Compte tenu du faible rendement en pyrido[2,3-b]indole 9a, de l'échec enrigistré avec la triazolopyridine 8b et bien que des  $\alpha$ -carbolines aient été préparées récemment uniquement par voie thermique,<sup>7</sup> la réaction paraîssait difficilement applicable aux 3H-v-triazolo[4,5-b]pyridines substituées par un groupement isoquinoléine. C'est pourquoi nous avons étudié la cyclisation photochimique des aryl-3-v-triazolo[4,5-b] pyridines 8.

Dans les conditions déjà utilisées pour obtenir les diméthyl-6,11 5H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g] isoquinoléines qui n'avaient pas pu être formées par d'autres voies,<sup>8</sup> l'irradiation des composés 8 (a et b) (sous argon, en solution à 2‰). Dans l'éthanol, avec une lampe UV basse pression de 15 W) conduit aux pyrido [2,3-b]indoles 9 (a et b) avec des rendements nettement supérieurs, respectivement 34 et 38%, montrant ainsi l'avantage de la voie photochimique pour cette cyclisation particulière (Tableau 1).

A côté de l' $\alpha$ -carboline 9b, on isole toutefois un second composé, identifié comme étant le N-(cyano-3 méthyl-2 phényl)-iminoéthylpyrrole carboxylate-2 11. La structure des composés 10 et 11 est établie sans ambiguité par l'analyse de leurs spectres de <sup>1</sup>H-RMN et de masse. Notamment, dans les deux cas, on observe en RMN la présence du système ABC du benzène trisubstituté et celle des protons 3,4,5-pyrroliques avec leurs constantes J<sub>3-4</sub>, J<sub>3-5</sub> et J<sub>4-5</sub> caractéristiques des strucavancées. Par ailleurs, les spectres de tures masse montrent bien les pics moléculaires attendus ainsi que le pic M/2 (100%) pour le composé 10. La formation du composé 11 par voie photochimique peut être expliquée par le méchanisme ci-dessous qui rend par ailleurs également compte de l'apparition du dérivé tricyclique 10, obtenu par voie thermique.

Une transformation thermique (500°) de la 1H-v-triazolo[4,5-b] pyridine en cyano-2-pyrrole, qui relève du même méchanisme, a déjà été décrite.<sup>9</sup> Dans le cas qui nous intéresse, le réarrangement de l'imino carbène conduit à un intermédiaire pyrrolique qui, en l'absence de toute autre entité réactive, conduit à la dimérisation en dérivé tricyclique 10 (voie thermique) tandis qu'en solution dans l'éthanol (réaction photochimique) il additionne le solvant pour donner l'iminoester 11.

Pour aboutir aux aza-7-ellipticines voulues, nous avons utilisé un schéma réactionnel calqué sur celui résumé au Tableau I, en achevant la synthèse par photochimie. Comme on pouvait s'y attendre en sachant que la diméthyl-5,8-amino-6 isoquinoléine 1210 réagit d'abord par son azote intracyclique,<sup>1</sup> celle-ci, opposée à la chloro-2nitro-3 pyridine 4 dans diverses conditions, n'a pas conduit au produit de condensation attendu. Au contraire, les méthyl-5 amino-6 isoquinoléine-2H-ones-1 - 13 réagissent bien avec 4 en absence de solvant. La réducméthyl-5 tion des (nitro-3 pyridylamino-2)-6 isoquinoléine-2H-ones-1 14 ainsi formées conduit aux



b: R<sub>1</sub> = CN ; R<sub>2</sub> = H



CH3

Ċн,

12

н

amines 15, qui, traitées par le nitrite de sodium/acide acétique engendrent normalement les v-triazolopyridines 16. Comme attendu en fonction des résultats précédents, les essais de transformation de ces dernières, dans la paraffine ou le phénanthrène à 340°, ne nous ont pas permis d'isoler les dérivés tétracycliques correspondants 17 (Tableau 3).

Elles ont donc été traitées par l'oxychlorure de phos-



phore bouillant pour donner leurs dérivés chlorés 18, que nous n'avons pas cherché à transformer par voie thermique. En effet, les résultats enregistrés avec les dérivés modèles et les composés 16, n'étaient pas encourageants à cet égard et l'on sait par ailleurs que ce type de dérivés chlorés résiste mal aux conditions de la réaction de Graebe Ullmann.<sup>2</sup> C'est pourquoi nous avons réalisé la réaction 18  $\rightarrow$  19 par voie photochimique, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment pour passer de 8 à 9. Tandis que la triazolopyridine 18a conduit ainsi à l'aza-7-ellipticine 19a avec un rendement de 62%, son homologue diméthylé 18b engendre 50% de 19b.

La substitution des dérivés chlorés 19 (a et b), dans un large excès de l'amine voulue chauffée au reflux, conduit alors aisément aux dialkylaminoalkylamino - 6 méthyl - 10 - 11H - pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3g]isoquinoléines 20, 21 et 22 (a et b), analogues des familles de composés 1b et 2a (Tableau 3).

Les composés 20 à 22 ont été étudiés sur des cellules en culture in vitro pour déterminer leur cytotoxicité et *in* vivo sur la leucémie L1210 pour mettre en évidence leurs éventuelles propriétés antitumorales.

Le Tableau 4 résume les résultats enregistrés, comparés à ceux de trois produits de référence, respectivement l'acétate de méthyl - 2 - hydroxy - 9 - ellipticinium (HUM), 1c ct 2c, étudiés parallèlement (Tableau 4).

Il apparaît clairement que sur le plan biologique, les dérivés de la nouvelle série hétérocyclique décrite dans le présent mémoire, à savoir les 11Hpyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoléines, sont nettement moins intéressants que leurs analogues 1c et 2c.

En conclusion, sur le plan chimique, ce travail a montré une nouvelle fois que la cyclisation du type Graebe Ullmann peut être avantageusement réalisée par voie photochimique. Il a également montré que le réarrangement pyridine  $\rightarrow$  pyrrole, déjà noté avec la 3H-v-triazolo[4,5-b] pyridine, s'effectue également dans le cas de ses dérivés substitués en 3 par des groupes aryles.

Sur le plan des relations structure-activité biologique, il fait ressortir un parallélisme entre la série des ellipticines et celle des aza-ellipticines. En effet, de même que le déplacement de l'hydroxyle du sommet 9 vers le sommet 7 des ellipticines proprement dites se traduit par une très nette baisse de l'activité biologique, les aza-7ellipticines s'avèrent beaucoup moins cytotoxiques et antitumorales que leurs isomères aza-9.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales. Les points de fusion ont été pris sur un banc de Kofier et ne sont pas corrigés. Les rendements indiqués sont toujours exprimés en produit pur et les analyses centésimales élémentaires, effectuées par le Service Central du CNRS, ont fourni des résultats satisfaisants pour les éléments indiqués (écarts inférieurs à  $\pm 0.3\%$ ). Les spectres de RMN ont été enregistrés par Mme Mathieu que nous remercions pour ce travail, sur un appareil Itachi-Perkin Elmer à 60 MHz avec le TMS comme référence interne, ou sur un appareil Varian XL 100 lorsque cela est précisé (solvant (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO). Les spectres de masse ont été obtenus par Mr. M. C. Bosso CERMAV, Grenoble avec un appareil MS30 AEI CRATOS double focalisation couplé avec un ordinateur de traitement de données Varian 100 MS travaillant en ionisation chimique.

Les méthyl - 5 (et diméthyl-5,8) amino - 6 isoquinoléine - 2H ones - 1 13a et 13b sont déjà décrites:<sup>2,8</sup>

### Anilino-2 nitro-3 pyridines 6a, 6b et méthyl-5 (nitro-3 pyridylamino-2)-6 isoquinoléine-2H-ones-1 14a et 14b.

Des quantités équimolaires correspondant à 0.2 mole de chloro-2 nitro-3-pyridine et de l'amine voulue sont mélangées intimement et chauffées au bain d'huile (24 h à 150-155° pour 6a

<u>Produits</u>	Cytotoxicité	Act				
	ID50 <sup>★</sup> (μM)	Dose (mg/kg)	ILS % sur L1210 **	Survivants		
HUM	0.3	25 12.5	29 43	0 1/6		
$\underline{1c}  (R_2 = H)$	0.015	15	85	0		
<u>2c</u>	0.3	20 15	156 109	4/6 3/6		
20a	0.8	15	2	0		
<u>21a</u>	0.3	5 2.5	8 0	0 0		
<u>22a</u>	0.4	7.5 3.75	0 8	0 0		
<u>20b</u>	0.3	10 5	4 0	0 0		
21b	0.2		-	-		
<u>25P</u>	0.1	10 5	0	0		

Tableau 4.

\*1D50: Dose inhibitant 50% de la croissance des cellules de Friend.

\*\*ILS%:

 $\frac{MS_T - MS_C}{MS_C} \times 100; \quad \frac{MS_T = \text{moyenne de temps de survie des traitées}}{MS_C = \text{moyenne de temps de survie des contrôles.}}$ 

Au jour + 1 drogue injectée I.P. à une dose ≤ LDo.

et 6b; 15 min à 200° pour 14a; et 20 h à 220° pour 14b). Le mélange réactionnel refroidi est repris dans 500 ml d'acide chlorhydrique N, alcalinisé et traité. 6a: après extraction au chlorure de méthylène et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le toluène. Paillettes rouge-brique (59%), F = 131-5° (CHN);  $\nu_{max}$  1625 (NH), 1520 et 1320 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. 6b: essoré et séché, il recristallise dans le toluène en aiguilles jaune pâle (75%), F = 170-174° (CHN).  $\nu_{max}$  3300 et 1625 (NH), 2240 (CN) cm<sup>-1</sup>. 14a: recristallise dans le diméthylformamide (DMF) en cristaux beige (40%), infusible à 300° (CHN);  $\nu_{max}$  3300 et 1600 (NH), 1650 (CO), 1510 et 1335 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. 14b: recristallise dans le DMF en cristaux beiges (53%) infusible à 300° (CHN).  $\nu_{max}$  3320 et 1600 (NH), 1670 (CO), 1510 et 1325 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

## Aryl - 3 - 3H - v - triazolo[4,5-b]pyridines 8a, 8b, 16a et 16b.

A une solution de la nitropyridine voulue dans l'acide acétique (4 g dans 100 ml pour 6a et 6b, 4 g dans 11. pour 14a et 14b), on ajoute 4 g de nickel de Raney et le mélange est agité à la température ambiante sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier. Après avoir filtré le catalyseur, la solution acétique de l'amine intermédiaire, concentrée au quart du volume initial sous pression réduite sans dépasser 30° pour ce qui concerne 15a et 15b, est traité directement par 1,1 équivalent molaire de nitrite de sodium, à 10°. Après la fin de l'addition, on laisse la température revenir à l'ambiante pendant 2 h, évapore sous pression réduite, reprend le résidu dans l'eau et essore le précipité:

**8a**: recristallise dans l'éthanol en microcristaux beiges (Rdt 74%),  $F = 73-75^\circ$ :  $\delta 2.05$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5'), 7.5 et 8.7 (m, 6H, Har).

**8b**: recristallise dans le xylène en paillettes beiges (Rdt 95%),  $F = 202^{\circ}$  (CHN);  $\nu_{max} 2240$  (CN) cm<sup>-1</sup>.

16a: Purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 4/1, il recristallise dans l'acide acétique dilué à 50% en donnant 45% de microcristaux beiges, infusibles à 300° (CHN correspondant au monohydrate):  $\nu_{max}$  1670 (CO), 1590 (NH) cm<sup>-1</sup>.

16b: Chromatographié et recristallisé dans les mêmes conditions que le composé précédent, ce produit forme des microcristaux beiges (Rdt 70%) infusibles à 300°;  $\nu_{max}$  1680 (CO), 1590 (NH) cm<sup>-1</sup>.

## Anilino-2 amino-3 pyridines 7a et 7b

Lors de la préparation des aryl - 3 - 3H - v - triazolo[4,5-b]pyridines précédentes, les amines intermédiaires peuvent être isolées en évaporant totalement la solution acétique obtenue après réduction et élimination du catalyseur. Le résidu, repris dans l'eau et alcalinisé, donne alors un précipité qui est essoré et recristallisé. Cependant, l'évaporation de l'acide acétique s'accompagne parfois d'un acétylation partielle de l'amine en donnant un mélange difficile à séparer. Pour obtenir ces amines dans des conditions satisfaisantes, il est donc préférable de réduire soit sur nickel de Raney, soit sur charbon palladié (0.4 g pour 4 g de dérivé nitré) dans l'éthanol, mais par suite de l'insolubilité de 14a et 14b dans ce solvant, cela n'est possible que dans les cas de 7a et 7b.

**7a:** recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores (84%), F = 130-133° (CHN);  $\nu_{max}$  3210 et 1600 (NH) cm<sup>-1</sup>;  $\delta$  2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-2'), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5'), 5.0 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.0 (s, 1H, NH), 7.1 (m, 6H, Har).

7b: recristallise dans le xylène en donnant 85% d'aiguilles incolores,  $F = 177-178^{\circ}$  (CHN).

## Diméthyl-5,8,9H-pyrido[2,3-b]indole 9a

(a) Voie thermique. 7 g de la v-triazolo pyridine 8a sont dispersés dans 21 g de cytoparaffine fondue et le mélange est chauffé progressivement jusqu'à 340-350° dans un bain métallique. A partir de 340°, il se produit un dégagement d'azote et la température est maintenue à 340° pendant 45 min. Le mélange refroidi est versé dans 200 ml d'éther de pétrole Eb = 40-65° et le solide cristallisé, après 1 h d'abandon à froid, est essoré. Recristallisé dans le toluène en présence de noir animal, il fournit 0.8 g (13%) d'aiguilles beiges, F = 228-233° (CHN);  $\delta$  2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5), 6.95 et 7.2 (2d, 2 × 1H, H-6 et H-7), 7.3 et 8.4 (m, 3H, Hpyr).

## (b) Voie photochimique

La v-triazolopyridine 8a (1.2 g) en solution dans l'éthanol (1.21.) est irradiée dans un reacteur à photochimie avec une lampe UV basse pression de 15 W, pendant 18 h. Le solvant est évaporé et le résidu solide recristallisé dans le toluène pour donner 350 mg d'aiguilles beiges, identiques au composé obtenu selon a).

## Cyano - 7 méthyl - 8 - 9H - pyrido[2,3 - b]indole 9b et N - (cyano

3 méthyl - 2 phényl) - imino - éthyl pyrrole carboxylate - 2 11.
 La v-triazolo pyridine 8b (2.4g) en solution dans l'éthanol (1.21.) est irradiée pendant 20 h dans les mêmes conditions que 8a. Après évaporation du solvant, la recristallisation du frac-

tionnement du résidu solide fournit: (a) 800 mg (38%) d'aiguilles incolores,  $F = 305^{\circ}$  correspondant à 9b (CHN);  $\nu_{max}$  2210 (CN), 1600 (NH) cm<sup>-1</sup>;  $\delta$  (100 MHz) 2.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-8), 7.29 (dxd, 1H, H-3, J<sub>2,3</sub> = 4.8 Hz, J<sub>3,4</sub> = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1H, H-6, J<sub>5,6</sub> = 8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, H-5), 8.55 (dxd, 1H, H-2, J<sub>3,4</sub> = 7.8 Hz, J<sub>2,4</sub> = 1.6 Hz), 8.62 (dxd, 1H, H-4), 12.28 (s, 1H, NH; m/e 207 (100% M<sup>+</sup>), 152 (6%).

(b) 230 mg (10%) d'aiguilles jaunes, F = 125° correspondant à l'iminoéther 11 (CHN);  $\nu_{max}$  3400 (NH), 2240 (CN) et 1650 (C=N) cm<sup>-1</sup>;  $\delta$  (XL 100) 1.42 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J<sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> = 7 Hz), 2.19 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-2', J<sub>Me,6'</sub> = 0.2 Hz, J<sub>Me,5'</sub> = 0.5 Hz, J<sub>Me,4'</sub> = 0.4 Hz), 4.38 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.31 (m, 1H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 3.8 Hz, J<sub>3,5</sub> = 1.5 Hz, J<sub>3,1</sub> = 2.7 Hz), 5.93 (m, 1H, H-4, J<sub>4,5</sub> = 2.6 Hz, J<sub>4,1</sub> = 2.3 Hz), 6.84 (m, 1H, H-5, J<sub>5,1</sub> = 3.0 Hz), 7.00 (dxd, 1H, H-6', J<sub>6',5'</sub> = 7.6 Hz, J<sub>6',4'</sub> = 1.8 Hz), 7.31 (dxd, 1H, H-5', J<sub>5',4</sub> = 7.6 Hz), 7.45 (dxd, 1H, H-4'); m/e 253 (78%M<sup>+</sup>), 238 (27%), 209 (25%), 208 (58%), 181 (25%), 144 (24%), 132 (38%), 110 (30%), 94 (100%), 66 (29%).</sub>

# Di-N.N' - (cyano - 3 méthyl - 2 phényl) - dipyrrolo[1,2 - a][1,2 - d]dimino - 4,9pyrazine 10

La réaction est réalisée comme dans le cas précédent à partir de 2.35 g de la v-triazolopyridine 8b dispersée dans 24 g de phénanthrène. Le dégagement d'azote commence à 320° et la température est maintenue à 340° pendant 30 min. Le mélange réactionnel refroidi est versé dans 300 ml d'éther de pétrole, Eb = 40-65° et le précipité noir est essoré puis repris dans l'acétonitrile bouillant. La fraction insoluble recristallise dans le xylène pour donner 150 mg (7%) d'aiguilles jaune-clair qui se subliment à partir de 280°, changent de forme cristalline à 330° et F avec décomposition à 340-345°. L'analyse élémentaire: (trouvé %: C, 75.27; H, 4.66; N, 20.02 correspond à celle calculée pour 9b:  $C_{13}H_9N_3 = 207$ : C, 75.34; H, 4.38; N, 20.28, mais il s'agit en réalité d'un composé dimère de ce dernier répondant à la formule 10, C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>); v<sub>max</sub> 2210 (CN) et 1640  $(C=N) \text{ cm}^{-1}$ ;  $\delta$  (XL 100) 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-3'), 5.67 (dxd, 2H,  $H_3$ - $H_8$ ,  $J_{3,2} = J_{8,7} = 3.9$  Hz,  $J_{3,1} = J_{8,6} = 1.5$  Hz), 6.38 (dxd, 2H,  $H_2$ - $H_{1}, J_{2,1} = J_{7,6} = 3.2 Hz$ ), 7.24 (dxd, 2H, Hs,  $J_{6',5'} = 7.6 Hz$ ), 6.5' = 7.6 Hz, 16.4' = 1.7 Hz), 7.47 (dxd, 2H, H5',  $J_{5',4'} = 7.6 Hz$ ), 7.64 (dxd, 2H, H4'), 8.02 (dxd, 2H, H1-H6);  $m/e 414 (17\% M^{++})$ , 399 (49%) 207 (100%), 179 (28%).

## [Chloro-1' méthyl - 5'(et diméthyl - 5',8')isoquinoléine - 6' - yl] - 3 - 3H - v - triazolo[4,5 - b]pyridines 18a et 18b

Le composé voulu 16a ou 16b (1 g) est mis en suspension dans l'oxychlorure de phosphore (100 ml) et le mélange est chauffé au reflux, sous agitation, pendant 4 h. Après évaporation de l'oxychlorure en excès, le résidu est repris dans l'eau et neutralisé par le carbonate de potassium. Le précipité essoré recristallise dans l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol pour donner des microcristaux jaunes.

**18a:** Rdt 61%.  $F = 262^{\circ}$  (CHNCl);  $\delta$  (100 MHz) 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5'), 3.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-8'), 7.64 (dxd, 1H, H-6, J<sub>5,6</sub> = 4.6 Hz, J<sub>6,7</sub> = 8.3 Hz), 7.79 (s, 1H, H-7'), 8.16 (d, 1H, H-4', J<sub>3',4'</sub> = 5.8 Hz), 8.77 (d, 1H, H-3'), 8.77 (dxd, 1H, H-7, J<sub>5,7</sub> = 1.4 Hz), 8.81 (dxd, 1H, H-5).

**18b:** Rdt 62%, F = 250° (CHNCI);  $\delta$  (100 MHz) 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5'), 7.65 (dxd, 1H, H-6, J<sub>5,6</sub> = 4.8 Hz, J<sub>6,7</sub> = 8.2 Hz), 7.98 (d, 1H, H-7', J<sub>7'8'</sub> = 9 Hz), 8.21 (d, 1H, H-4', J<sub>3'4'</sub> = 6 Hz), 8.44 (d, 1H, H-8'), 8.52 (d, 1H, H-3'), 8.77 (dxd, 1H, H-7, J<sub>5,7</sub> = 1.4 Hz), 8.80 (dxd, 1H, H-5).

Tableau 5. Valeurs RMN de 19 à 22	2 <u>2</u> b	8,43 4,9	7,22 7,9	8,59 1,6		6,48	7,82 6,0	7,03	11,74	2,68	3,32	3,56 5,0	2,78 6,2	1	2,64 7,2	4,04
	21b	8,42 4,9	7,22 7,9	8,58 1,4	.	6,62	7,81 6,0	7,00	11,74	2,67	3,29	3,51 5,0	1,84 6,6	2,41 6,5	,	2,19
	20P	8,43 4,9	7,23 7,7	8,57 1,5	•	6,51	7,81 6,0	7,01	11,74	2,67	3,31	3,52 5,0	1,82 6,6	2,57 6,8	2,52 7,0	0,96
	<u>19b</u>	8,54 4,9	7,31 7,9	8,72 NOE CH <sub>3</sub> -5 = 25		1	8,18 6,0	7,96 NOE CH <sub>3</sub> -10 =15 3	12,10	2,82	3,45	1	1	ł	1	,
	<u>22a</u>	8,46 5,3	7,26 7,5	8,43 1,5	8,93	7,28	7,86 6,0	7,04	11,78	2,73	ı	3,62	2,71	1	2,56 7,0	1,00
	<u>21a</u>	8,46 5,0	7,26 7,5	8,43 1,6	8,93	7,49	7,86 6,2	7,04	11,78	2,73	I	3,56 5,5	1,83 7,0	2,37 7,0	1	2,19
	20a	8,46 4,9	7,27 7,7	8,41 1,6	8,90	7,58	7,86 6,2	7.03	11,76	2,73	·	3,62 5,0	1,84 7,0	2,50 7,0	2,56 7,1	1,0
	<u>19a</u>	8,56 5,0	7,32 7,7	8,84 1,4 NOE H+5 = 25 %	9,08	,	8,24 6,2	8,03 NOE CH <sub>3</sub> -10 =15 1	12,16	2,88				•	1	•
		H-2 (dxd) J <sub>2,3</sub> (Hz)	H-3 (dxd) رzH <sub>3</sub> (Hz)	H-4 (dxd) 3,3,4 J2,4(Hz)	H-5	0-HN	H-8 (d) <sub>Ов о</sub> (Hz)	(p) 6-H	(s) HN-II	CH <sub>3</sub> -10 (s)	CH <sub>3</sub> -5 (s)	CH <sub>2</sub> -a J (H <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> -B J (H,)	$CH_2^{-\gamma} \xrightarrow{\alpha, \beta', 3'}_{B, \gamma(H_3)}$	CH <sub>2</sub> JCH_CH_CH_CHZ	сн <sub>3</sub>

Chloro - 6 - méthyl - 10 - 11H - pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3 - g]isoquinoléines 19a

Le composé 18a (500 mg) dissous dans l'éther monoéthylique de l'éthylène glycol (11.) est irradié pendant 21 jours avec une lampe UV à vapeur de mercure basse pression de 2 W. Le résidu de l'évaporation du solvant est recristallisé dans l'éthanol pour donner 280 mg (62%) de microcristaux jaunes, infusibles à 300° (CHNCl correspondant à l'hydrate).

Chloro - 6 - diméthyl - 5,10 - 11H - pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3 - g]isoquinotéines 19b

Le composé 18b (500 mg) en solution dans l'éthanol (11.) est irradié avec une lampe UV à vapeur de mercure basse pression de 15 W, pendant 8 h, et le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice ( $40 \times 2$  cm) en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9/1.

On obtient ainsi dans l'ordre:

(a) Une trace du produit de départ récupéré 18b

(b) Le composé attendu 19b qui recristallise dans l'éthanol pour donner 230 mg (50%) de microcristaux jaunes, infusibles à 300° (CHNCI correspondant à l'hydrate).

(c) Une fraction de quelques mg d'un mélange constitué de 19b accompagné d'un autre composé correspondant très probablement au produit déchloré, que nous n'avons pas cherché à purifier.

Dialkylaminoalkylamino - 6 méthyl - 10 (et diméthyl - 5,10) -11H - pyrido [3',2':4,5]pyrrolo[2,3 - g]isoquinoléines (20 à 22a et b)

Le dérivé chloré 19a ou 19b, (200 mg) est mis en suspension dans l'amine ( $\gamma$ -diéthylaminopropylamine,  $\gamma$ -diméthylaminopropylamine ou  $\gamma$ -diéthylamino éthylamine) (10 ml) et le mélange est chauffé au bain d'huile à 150°, sous argon, pendant 5 h. L'excès d'amine est évaporé sous pression réduite et le résidu recristallise dans le toluène pour donner des microcristaux jaunes correspondants aux composé attendu, sous forme d'hémihydrate ou de monohydrate.

**20a**:  $F = 260^{\circ}$  Rdt 51% (CHN pour  $C_{22}H_{27}N_5$ , 1/2  $H_2O$ ) **20b**:  $F = 205^{\circ}$ , Rdt 50% (CHN pour  $C_{23}H_{29}N_5$ , 1/2  $H_2O$ ) **21a**:  $F = 250^{\circ}$ , Rdt 69% (CHN pour  $C_{20}H_{23}N_5$ ,  $H_2O$ ) **21b**:  $F = 240^{\circ}$ , Rdt 36% (CHN pour  $C_{21}H_{25}N_5$ , 1/2 $H_2O$ ) **22a**:  $F = 275^{\circ}$ , Rdt 63% (CHN pour  $C_{21}H_{25}N_5$ , 1/2 $H_2O$ ) **22a**:  $F = 250^{\circ}$ , Rdt 43% (CHN pour  $C_{22}H_{27}N_5$ , 1/2 $H_2O$ ).

Remerciements—Ce travail a été partiellement financé par la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Contrat DIF/CAN/79-7-0671) et par l'INSERM (61219, J.M.L.) que nous remercions.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>C. Rivalle, C. Ducrocq et E. Bisagni, J. Chem. Soc. Perkin I 138 (1979).
- <sup>2</sup>C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J.-M. Lhoste, *Ibid.* 142 (1979).
- <sup>3</sup>E. Bisagni, C. Ducrocq, J-M. Lhoste, C. Rivalle et A. Civier, *Ibid.* 1706 (1979).
- <sup>4</sup>J-C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, F. Wendling, P. Tambourin, M. Perrin, F. Pochon, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni C. R. Acad. Sci. Ser. D 285, 945 (1977).
- <sup>3</sup>R. Lidereau, J-C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni, *Bull. du Cancer* 67, 1 (1980).
- <sup>6</sup>C. Ducrocq, F. Wendling, M. Tourbez-Perrin, J-M. Lhoste, C. Rivalle, P. Tambourin, F. Pochon et E. Bisagni, résultats non publiés.
- <sup>7</sup>M. B. Mohamed et J. Parrick, J. Chem. Res. 3, 43 (1980).
- <sup>8</sup>C. Rivalle, C. Ducrocq, J-M. Lhoste et E. Bisagni, J. Org. Chem. 45, 2176 (1980).
- <sup>9</sup>C. Wentrup et W. D. Crow, Tetrahedron 26, 3965 (1970).
- <sup>10</sup>F. Balkan, B. C. Elmes et J. W. Loder, Aus. J. Chem. 22, 2489 (1969).