Tetrahedron Vol. 42, No. 8, pp. 2311 to 2318, 1986
Printed in Great Britain.

0040-4020/86 $3.00 + .00
© 1986 Pergamon Press Ltd.

PREMIERE SYNTHESE DE METHYL-4-5H- PYRIDO [3',4':4,5] PYRROLO [3,2-c] PYRIDINES, ANALOGUES TRICYCLIQUES DES AZA-9 ELLIPTICINES.

EMILE BISAGNI* et NGUYEN CHI HUNG

UA 40533 CNRS, Laboratoire de Synthèse Organique, Institut Curie, Section de Biologie, Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 ORSAY CEDEX, France.

(*Received in France* 16 *January* 1986)

RESUME

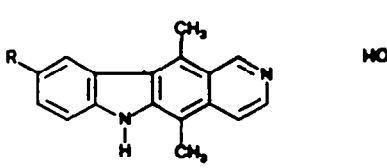
Différentes méthyl-4-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines, substituées ou non sur leur sommet 5, ont été synthétisées au départ des alkyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridines. Les intermédiaires successifs sont : les alkyl-1 α-hydroxyethyl-2, puis acetyl-2 pyrrolo [3,2-c] pyridines, les β-(alkyl-1' chloro-4'-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridyl-2') crotonates d'éthyle, les acides correspondants puis enfin leurs azides, qui ont été cyclisés en méthyl-4 alkyl-5 chloro-9-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1. Après élimination de l'atome de chlore en 9 chez ces dernières, les pyridopyrrolopyridones ont été transformées en chloro-1 méthyl-4 alkyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines, facilement substituées par les amines. La débenzylation de la méthyl-4 benzyl-5-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridone-1, par le sodium dans l'ammoniac liquide, donne accès à la série non substituée sur le sommet 5.

ABSTRACT

Various 4-methyl-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines have been synthesized starting from 1-alkyl 4-chloro-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridines. Successive intermediates compounds were : 2-(α-hydroxyethyl) and 2-acetyl pyrrolo [3,2-c] pyridines, ethyl-β-2-(1-alkyl 4-chloro-1H-pyrrolo [3,2-c] pyridyl) crotonates and the corresponding acids and azides which were cyclized into 4-methyl 5-alkyl 9-chloro-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridin-1-ones. After elimination of the chlorine atom of these last compounds, the resulting pyridopyrrolopyridones were transformed into 1-chloro 4-methyl 5-alkyl-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines which were easily substituted by various amines. The debenzylation of 4-methyl 5-benzyl-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine-1-ones by sodium in liquid ammonia, provides a convenient route to the 5-N unsubstituted series.

Depuis que l'activité antitumorale de l'ellipticine 1 et de plusieurs de ses dérivés (2, 3) a été démontrée (1 à 4), cette série hétérocyclique a retenu l'attention de nombreuses équipes de chimistes et de biologistes. Les méthodes de synthèse en sont à présent nombreuses (5,6), l'intérêt thérapeutique est déjà illustré par l'exemple de l'acétate de méthyl-2 hydroxy-9 ellipticinium (4) (7) et parmi les divers analogues ou dérivés synthétisés et étudiés, plusieurs paraissent particulièrement intéressants. C'est le cas, notamment, des dimères 5 (8), du composé 6 (BD84) (9) et du dérivé des pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-g] isoquinoléines 7 (BD40) (10).

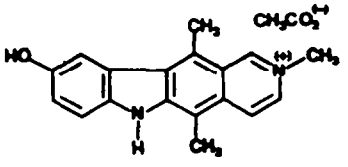
Une affinité marquée pour l'ADN, et l'intercalation dans ce dernier, est une propriété commune à l'ensemble de ces composés. A elle seule, celle-ci n'est toutefois pas suffisante pour expliquer leur pouvoir antitumoral. En effet, dans une même série de produits ayant tous une forte affinité pour les acides nucléiques, certains ne manifestent aucune activité biologique (8,9), et il est probable qu'une activation métabolique de la drogue soit nécessaire.



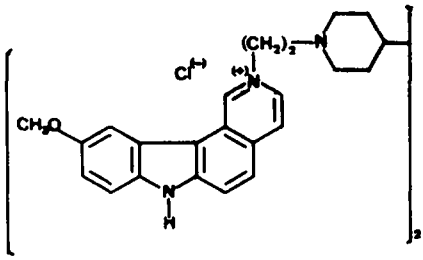
1: R = H

2: R = OCH_3

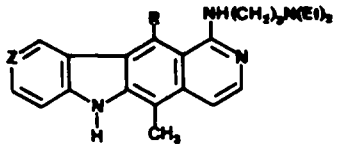
3: R = OH



4



5



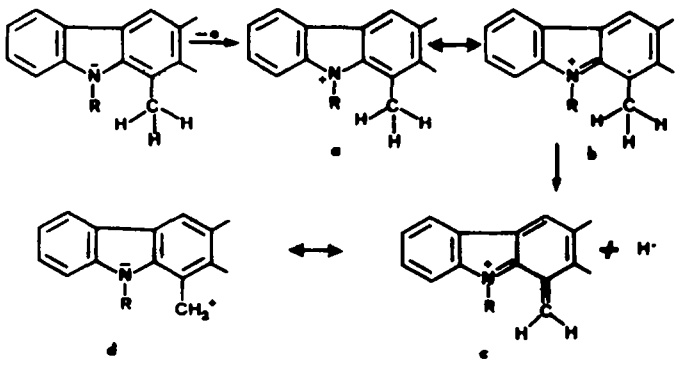
6: R = CH_3 ; Z = OCH_3

7: R = H ; Z = N

Dans le cas des dérivés hydroxylés ou méthoxylés 2 à 6, la formation d'une quinone imine intermédiaire, réagissant ensuite avec les nucléophiles, est possible dans tous les cas. Une telle transformation en quinone imine et la présence de divers composés qui en dérivent a d'ailleurs été démontrée sans ambiguité, au départ du composé 4 (11,12). Cependant, le composé 7, dérivé des pyridopyrroloisoquinoléines ou aza-9 ellipticines ne peut pas conduire à ce type d'intermédiaire et son importante activité biologique laisse supposer que pour ce type de drogue, un autre chemin métabolique est possible, qu'il serait intéressant de mettre en évidence.

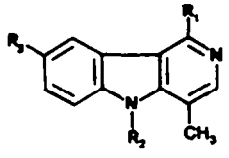
A titre d'hypothèse de travail, nous supposons qu'une activation métabolique pourrait concerner les cycles B et C des composés 1 à 7, en commençant par une oxydation à 1 électron au niveau du doublet de l'azote du cycle pentagonal. Cela conduirait à un radical cation, en équilibre avec ses différentes formes mésomères parmi lesquelles seules (a) et (b) sont figurées sur le Tableau I. Par perte d'un hydrogène H·, cet ion radical pourrait d'ailleurs évoluer vers un intermédiaire "quinone-imine-méthyde" (c) dont une forme limite serait le carbocation benzylique (d) (Tableau I).

TABLEAU I

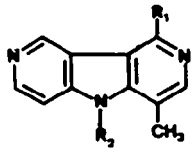


La cytotoxicité des drogues en question serait alors la conséquence d'une addition des nucléophiles présents au voisinage de l'endroit où ils se formeraient sur l'intermédiaire activé (c ou d). Cela expliquerait à la fois la probablement nécessaire affinité des drogues pour l'ADN et le besoin d'une activation métabolique qui serait possible uniquement dans les cas où certaines conditions structurales et électroniques sont réunies.

Ainsi, un radical du type (b) pourrait "expliquer" l'activité biologique du dimère 5 qui ne comporte pas de groupement méthyle sur son sommet 6 et un intermédiaire du type quinone-imine-méthyde (c), représenté par la forme limite c ou d rendrait compte de l'importance du groupement méthyle qui se retrouve en bonne position aussi bien chez toutes les ellipticines antitumorales que dans la lucanthone ou même l'actinomycine. Si cette hypothèse de travail correspond tant soit peu à la réalité, les systèmes isoélectroniques des ellipticines et aza-9 ellipticines, par exemple les ɣ-carbolines 8 et les pyrido |3',4':4,5| pyrrolo |3,2-c| pyridines 9, devraient eux-mêmes présenter des propriétés antitumorales, à condition qu'ils aient un minimum d'affinité pour l'ADN considéré comme cible privilégiée la plus probable.

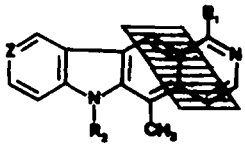


8



9

En effet, ces composés sont simplement des "benz-homologues" inférieurs des substances 6 et 7 car, par rapport à ces dernières, ils comportent seulement un cycle de moins, enlevé comme indiqué sur la figure ci-dessous pour conserver toutes les autres caractéristiques structurales et électroniques, en dehors des dimensions.



C'est donc pour aborder le problème ainsi posé, et peut-être contribuer ainsi à laisser entrevoir un mécanisme d'action de ce type de drogues antitumorales, que nous avons entrepris de préparer les deux séries de composés tricycliques 8 et 9, respectivement analogues des ellipticines et des aza-9 ellipticines.

Si de nombreuses ɣ-carbolines sont déjà connues dans la littérature, à notre connaissance, seuls le diaza-2,7 carbazole et son dérivé aminé en 1 sont décrits jusqu'à présent (13).

Dans ce mémoire, nous décrivons une première voie d'accès à différents dérivés de ces pyrido |3',4':4,5| pyrrolo |3,2-c| pyridines 9.

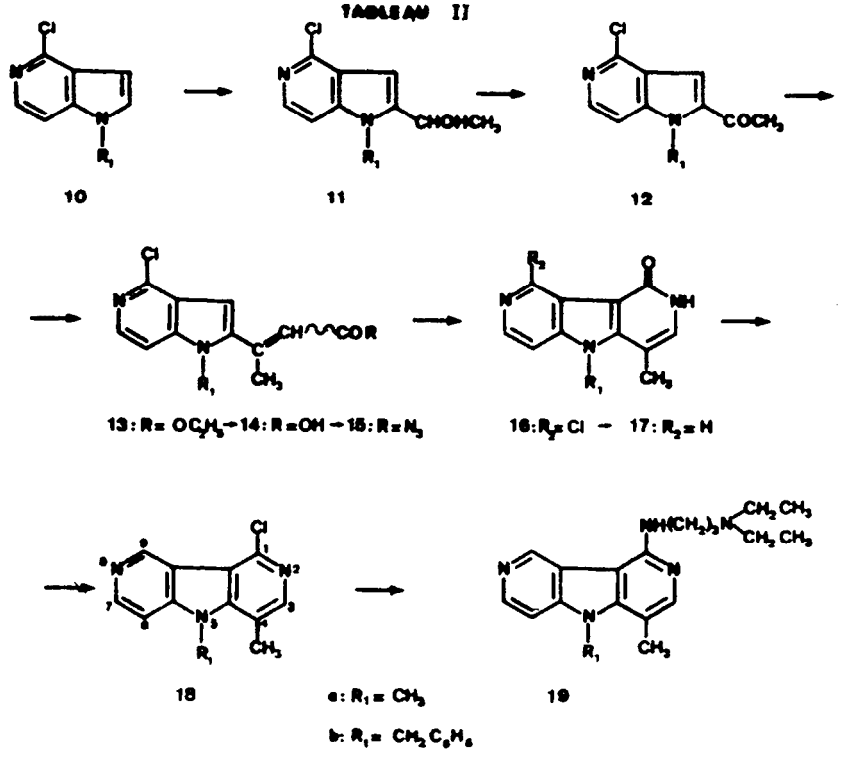
Comme nous l'avons déjà indiqué dans une publication récente [14], la lithiation de la méthyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridine 10a, effectuée au moyen du t-butyl lithium dans le tetrahydrofuranne (THF) à - 70°C, suivie de la réaction avec l'acétaldéhyde, conduit à l'alcool 11a. Pour obtenir le dérivé benzylé 11b au départ de la benzyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridine 10b [15] en bons rendements, il est toutefois nécessaire d'effectuer la lithiation dans l'éther diéthylique. En effet, dans ce cas particulier, la réaction dans le THF n'est pas régiosélective sur le sommet 2 et il se forme alors un mélange de plusieurs produits, difficilement séparables.

Comme l'alcool 11a [14], le composé 11b est oxydé par le bioxyde de manganèse en donnant la cétone attendue 12b. Il faut seulement signaler que si la réaction des dérivés lithiés de 10a et 10b avec le N,N-diméthylacétamide conduit bien aux cétones 12a et 12b en une seule étape, les rendements en sont faibles, de sorte qu'il est plus avantageux d'utiliser la voie indirecte.

Dans les conditions de la réaction de Wittig-Horner, le diéthylphosphonoacétate d'éthyle transforme les cétones 12a et 12b en esters 13a et 13b, qui ont été saponifiés en acides 14a et 14b, sans être purifiés. Par ailleurs, les azides correspondants 15a et 15b, formés par la technique des anhydrides mixtes et réaction avec l'azoture de sodium paraissant peu stables, ils ont été cyclisés directement en méthyl-4 alkyl-5 chloro-9-2H,5H-pyrido |3',4':4,5| pyrrolo |3,2-c| pyridones-1 16a et 16b, par chauffage dans le diphényléther à 235-245°. Enfin, l'hydrogénation catalytique de ces deux derniers composés, en présence de charbon palladié, engendre respectivement les diméthyl-4,5 (et méthyl-4 benzyl-5)-2H-5H-pyrido |3',4':4,5| pyrrolo |3,2-c| pyridones-1 17a et 17b, qui constituent deux intermédiaires clés.

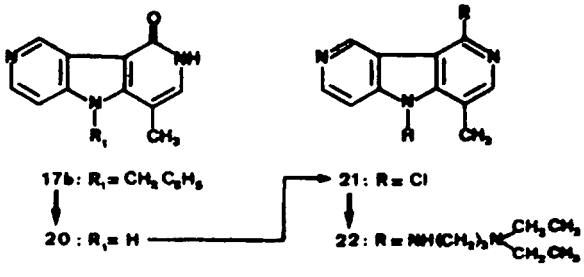
En effet, d'une part les pyridones 17a et 17b ont été transformées par l'oxychlorure de phosphore bouillant en chloro-1 diméthyl-4,5 et méthyl-4 benzyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines 18a et 18b (Tableau II), que nous avons substituées par la γ-diéthylaminopropylamine pour former les composés 19a et 19b respectivement, analogues tricycliques N-5 méthylé et N-5 benzylé du dérivé des pyridopyrroloisoquinoléines 7 (Tableau II). D'autre part, la débenzylation de 17b, réalisée par le sodium dans l'ammoniac liquide, a engendré la

TABLEAU II



méthyl-4-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridone-1 20 donnant ainsi accès à la série des dérivés non substitués sur le sommet 5 (tableau III).

TABLEAU III



Cependant, la chloration de 20 par l'oxychlorure de phosphore bouillant fournit seulement une très faible quantité du dérivé chloré 21, et pour former ce dernier avec de bons rendements, il est nécessaire d'effectuer la chloration par le dichlorure de l'acide phényl phosphonique, à 170°. En revanche, la substitution de 21 par la γ-diéthylaminopropylamine, conduit normalement au dérivé aminé 22, véritable analogue tricyclique du composé 7 (BD40) que nous n'avons pas réussi à obtenir par débenzylation de 19b.

Les composés 19a et 22 ont été soumis à des tests biologiques en vue de mettre en évidence leurs éventuelles propriétés antitumorales. Les résultats à ce propos seront décrits dans une publication ultérieure, mais, dès maintenant, il est permis d'affirmer que ceux-ci se sont montrés assez encourageants pour justifier une étude plus détaillée des relations structure-activité de cette nouvelle série hétérocyclique.

La méthode de synthèse décrite dans le présent article comporte toutefois 15 étapes. Pour pouvoir réaliser plus aisément une telle étude, il paraissait donc utile et souhaitable de disposer d'une voie d'accès à ces pyrido |3',4':4,5| pyrrolo |3,2-c| pyridines à la fois moins laborieuse et plus générale. Un nouveau travail à ce sujet a donc été entrepris dont les résultats sont consignés dans le mémoire suivant.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de ^1H RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian XL100, dans les solvants indiqués, et les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au Me_4Si.

Composés 11a et 12a : ils ont été préparés comme décrit dans la réf. 14.

Benzyl-1 (α-hydroxyéthyl)-2 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridine 11b.

La benzyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridine 10b (15) (17 g, 70 mmoles) en solution dans l'éther diéthylique sec (2 l) est placée dans un tricol de 4 l maintenu sous argon et le mélange est refroidi à - 65°C. En continuant à refroidir à cette température, le t-butyl lithium (43 ml de la solution commerciale 2,2 M, soit un excès de 35 %) est ajouté progressivement sous agitation. Le mélange réactionnel devient jaune et il se forme un précipité. Après 20 min à - 65°, l'acétaldéhyde (6,15 g, 0,14 mole) en solution dans l'éther (50 ml) est ajouté goutte à goutte et le mélange est agité 30 min à froid puis abandonné une nuit à la température ambiante. Le mélange résultant est versé dans 800 ml d'eau, neutralisé par l'acide chlorhydrique et extrait à l'éther. L'évaporation des phases éthérées réunies et séchées fournit un résidu solide qui est repris dans le minimum de toluène, filtré, lavé 2 fois avec 10 ml du même solvant froid et recristallisé dans la quantité minimum de toluène pour donner 9,7 g (48,4 %) de l'alcool 11b, F = 163-164°.
Calc. pour $C_{16}H_{15}ClN_2O$: C, 67,02 ; H, 5,27 ; N, 9,77 ; Cl, 12,36. Trouvé : C, 67,26 ; H, 5,39 ; N, 9,83 ; Cl, 12,68. rmn ^1H ($CDCl_3$) δ : 1.68 (d,3H,CH_3-CH), 1.85 (d,1H,OH), 4.93 (q,1H,CHOH), 5.55 (d,2H,CH_2), 6.66 (d,1H,H-3, J_{3-7} = 0,7 Hz), 6.91-7 (m,2H,C_6H_5), 7.06 (q,1H,H-7, J_{6-7} = 6 Hz), 7.25-7.32 (m,3H,C_6H_5), 8.02 (d,1H,H-6).

N.B. : L'évaporation du toluène ayant servi au lavage et à la recristallisation, suivie d'une chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le chlorure de méthylène fournit 1,7 g du composé de départ inchangé.

Benzyl-1 acétyl-2 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridine 12b.

A l'alcool précédent (11,3 g) dissous dans le chloroforme bouillant (600 ml), le bioxyde de manganèse (120 g) est ajouté progressivement et le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h, sous agitation. Après une nouvelle addition de 40 g de MnO_2 et 2 h de chauffage à reflux (disparition de l'alcool 11b en CCM) le bioxyde de manganèse est filtré, lavé avec le chloroforme chaud et le solvant est évaporé. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol pour donner 8,6 g (76,6 %) de la cétone 12b, F = 136-138. Calc. pour $C_{16}H_{13}ClNO_2$: C, 67,49 ; H, 4,6 ; N, 9,84 ; Cl, 12,45. Trouvé : C, 67,21 ; H, 4,39 ; N, 10,12 ; Cl, 12,75. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.68 (s,3H,$COCH_3$), 5.88 (s,2H,CH_2), 7.05-7.32 (m,5H,C_6H_5), 7.66 (q,1H, H-7, J_{3-7} = 0,8 Hz, J_{6-7} = 6 Hz), 7.76 (d,1H,H-3), 8.17 (d,1H,H-6).

Acide β-(méthyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridyl-2) crotonique 14a (mélange cis-trans).

Le diéthylphosphonoacétate d'éthyle (6,3 g, 28 mmoles) en solution dans le diméthoxy-1,2-éthane distillé sur hydrure de calcium (DME, 90 ml) est ajouté à une suspension d'hydrure de sodium (1,34 g à 50 % dans l'huile, 28 mmoles) dans le DME (90 ml) refroidie et maintenue à 0°. Après 3 h à 0° sous agitation, la cétone 12a (4,17 g, 20 mmoles) en suspension dans le DME (100 ml) est ajoutée progressivement. Le mélange réactionnel est laissé 2 h à 0°, 18 h à la température ambiante, puis chauffé à reflux pendant 4 h. Après évaporation du DME, le mélange est versé dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, et ce dernier est évaporé. La solution de l'huile résiduelle dans 50 ml d'éthanol est refroidie à 0° et une solution d'hydroxyde de potassium (4,57 g, 4 équivalents) dans 5 ml d'eau et 50 ml d'éthanol refroidie à 0° est ajoutée lentement. Après 48 h à 0°, l'éthanol est évaporé sous pression réduite en évitant de chauffer et le résidu dissous dans 200 ml d'eau glacée est extrait 3 fois avec 100 ml de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est acidifiée par l'acide acétique, agitée 1 h à 0° et le précipité formé est filtré pour donner 4,7 g (93,8 %) de l'acide cherché, F = 244-246°, avec décomposition. Calc. pour $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$: C, 57,50 ; H, 4,42 ; N, 11,17 ; Cl, 14,14. Trouvé : C, 57,16 ; H, 4,14 ; N, 11,01 ; Cl, 14,16. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 3.42 (d,3H,CH_3-C=), 3.65 (s,3H,N-CH_3), 5.31 et 5.48 (2s,1H au total, CH_3-C=C$\underline{H}$, mélange cis-trans), 6.44 (s,1H,H-3), 7.35 (d,1H,H-7, J_{6-7} = 5,5 Hz), 7.83 (d,1H,H-6).

Acide β-(benzyl-1 chloro-4-1H-pyrrolo |3,2-c| pyridyl-2) crotonique 14b (mélange cis-trans).

La réaction est conduite comme dans le cas précédent à partir de l'hydrure de sodium (2,36 g à 50 % dans l'huile, 50 mmoles) dans le DME (50 ml), du diéthyl phosphonoacétate d'éthyle (12,12 g, 54 mmoles) dans 90 ml de DME et de la cétone 12b (7 g, 25 mmoles) dans 160 ml de DME et le mélange réactionnel est laissé 48 h à la température ambiante après la fin de l'addition des réactifs. Après évaporation du solvant, décomposition par l'éthanol, extraction au chlorure de méthylène, saponification du résidu de l'évaporation par l'hydroxyde de potassium en excès (5,6 g) en milieu hydroalcoolique et acidification par l'acide acétique, le solide obtenu est filtré et séché pour donner 7,9 g (98 %) de l'acide 14b en mélange cis-trans, qui suinte à 145° et fond totalement à 170°. Calc. pour $C_{18}H_{15}ClN_2O_2$: C, 66,16 ; H, 4,63 ; N, 8,57 ; Cl, 10,85. Trouvé : C, 65,86 ; H, 4,81 ; N, 8,35 ; Cl, 11,08. Pour la suite de la synthèse, ce composé a été utilisé sans autre purification.

Diméthyl-4,5 chloro-9-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridone-1 16a.

La solution de l'acide 14a (4,7 g, 18 mmoles) dans l'acétone (30 ml) et la triéthylamine (2,9 ml) est refroidie à - 10° et le chlorocarbonate d'éthyle (2 ml) dissous dans l'acétone (30 ml) est ajouté lentement, en maintenant la température à - 10°. Après 1 h d'agitation à la même température, l'azoture de sodium (1,77 g, dissous dans le minimum d'eau) est ajouté progressivement et le mélange maintenu en dessous de -5° est agité pendant 2 h supplémentaires. L'acétone est évaporée sous pression réduite en maintenant le bain marie en dessous de 10°, le résidu est repris dans 200 ml d'eau froide et extrait immédiatement au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite, à la température ambiante. Le résidu de l'azide 15a brut est dissous dans le diphényléther chauffé à 35-40° et ajouté par petites portions à un mélange de diphényléther (80 ml) et de tributylamine (4,4 ml) chauffé et maintenu à 230-235°, sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, le mélange est maintenu pendant encore 10 min à 230-240°, puis refroidi et additionné de 400 ml d'éther de pétrole. Le solide formé est essoré, lavé à l'éther de pétrole et repris dans 30 ml d'éthanol bouillant. Le produit insoluble à froid est filtré et séché pour donner des aiguilles incolores (2,2 g, soit 47 % par rapport à l'acide 14a), infusibles à 260°. Calc. pour $C_{12}H_{10}ClN_3O$: C, 58,19 ; H, 4,07 ; N, 16,96 ; Cl, 14,31. Trouvé : C, 57,95 ; H, 3,86 ; N, 16,75 ; Cl, 14,34. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 1.56 (s,3H,CH_3-H), 3.13 (s,3H,N-CH_3), 6.24 (s large,1H,H-3), 6.73 (d,1H,H-6, J_{6-7}=6 Hz), 7.26 (d,1H,H-7), 10.36 (s large,1H,NH).

Méthyl-4 benzyl-5 chloro-9-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridone-1 16b.

Ce composé a été obtenu par l'intermédiaire de l'azide 15b en appliquant exactement la technique décrite ci-dessus pour former 16a. En partant de l'acide 14b brut (7,9 g) et des proportions voulues des différents réactifs, nous avons obtenu 2,8 g (35,7 %) de la pyrido pyrrolo pyridone 16b qui a été purifiée par ébullition dans le dioxanne bouillant en donnant des microcristaux incolores, infusibles à 260°. Calc. pour $C_{18}H_{14}ClN_3O$: C, 66,77 ; H, 4,36 ; N, 12,98 ; Cl, 10,95. Trouvé : C, 66,52 ; H, 4,57 ; N, 12,69 ; Cl, 10,69.

Diméthyl-4,5 (et méthyl-4 benzyl-5)-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridones-1 17a (et 17b).

Le composé chloré voulu (16a ou 16b, 10 mmoles) est placé dans un tricol de 1 l contenant 500 ml d'éthanol, 7,5 ml de triéthylamine et 700 mg de charbon palladié à 10 % puis agité sous atmosphère d'hydrogène à la pression normale et à la température ambiante jusqu'à ce que la quantité théorique d'hydrogène ait été absorbée et en contrôlant la disparition du composé chloré par CCM (environ 2 h). Le catalyseur est filtré, lavé plusieurs fois à l'éthanol bouillant, et le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 200 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium N, filtré à froid et recristallisé dans l'éthanol pour donner des microcristaux incolores, correspondant au composé attendu hydraté.

17a : Rdt = 88 %, infusible à 260°. Calc. pour $C_{12}H_{11}N_3O,H_2O$: C, 62,34 ; H, 5,63 ; N, 18,18. Trouvé : C, 62,37 ; H, 5,55 ; N, 18,07. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.57 (s,3H,CH_3-4), 4.14 (s,3H,N-CH_3), 7.23 (s large,1H,H-3), 7.7 (d,1H,H-6, J_{6-7} = 6 Hz), 8.49 (d,1H,H-7), 9.21 (s large,1H,NH-2), 9.36 (s,1H,H-9).

17b : Rdt = 92 %, infusible à 260°. Calc. pour $C_{18}H_{15}N_3O,1,5\ H_2O$: C, 68,35 ; H, 5,7 ; N, 13,29. Trouvé : C, 68,13 ; H, 6,24 ; N, 12,75. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.3 (s,3H,CH_3), 5.88 (s,2H,CH_2), 6.88-7.3 (m,5H,C_6H_5), 7.63 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 5,6 Hz, J_{6-9} = 0,9 Hz), 8.43 (d,1H,H-7), 9.41 (d,1H,H-9), 11.43 (s large,1H,NH-2).

Chloro-1 diméthyl-4,5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 18a.

Le mélange formé par la pyrido pyrrolo pyridone 17a (600 mg, 2,8 mmoles), l'oxychlorure de phosphore (100 ml) et le pentachlorure de phosphore (600 mg) est chauffé à reflux pendant 18 h et évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau, alcalinisé par une solution de soude froide et extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans le toluène en présence de noir animal pour donner des microcristaux incolores (420 mg, 77 %), F = 229-231°. Calc. pour $C_{12}H_{10}ClN_3$: C, 62,21 ; H, 4,35 ; N, 18,14 ; Cl, 15,30. Trouvé : C, 62,22 ; H, 4,16 ; N, 18,11 ; Cl, 15,09. rmn ^1H ($CDCl_3$) δ : 2.8 (s,3H,CH_3-4), 4.13 (s,3H,N-CH_3), 7.34 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 6 Hz, J_{6-9} = 1 Hz), 8.1 (s,1H,H-3), 8.68 (d,1H,H-7), 9.71 (d,1H,H-9).

Chloro-1 méthyl-4 benzyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 18b.

Le mélange formé par la pyrido-pyrrolo-pyridone 17b (1 g) et le dichlorure de l'acide phénylphosphonique (50 ml) est chauffé à reflux pendant 2 h et l'excès de ce dernier réactif est évaporé au bain d'huile à 130°, sous 2 mm de pression. Le résidu est décomposé dans l'eau, alcalinisé par l'ammoniaque et extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9/1 pour donner une fraction principale qui fournit 850 mg (79,9 %) d'un solide qui cristallise dans le toluène en microcristaux incolores, F = 179-180°. Calc. pour $C_{18}H_{14}ClN_3$: C, 70,24 ; H, 4,58 ; N, 13,65 ; Cl, 11,52. Trouvé : C, 70,12 ; H, 4,77 ; N, 13,87 ; Cl, 11,94. rmn ^1H ($CDCl_3$) δ : 2.59 (d,3H,CH_3-4, J_{H-3}-CH_3-4 = 1 Hz), 5.78 (s,2H,CH_2), 6.9-7 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 6 Hz, J_{6-9} = 0,9 Hz), 7.27 (m,5H,C_6H_5), 8.13 (d,1H,H-3), 8.65 (d,1H,H-7), 9.81 (d,1H,H-9).

(γ-diéthylamino)propylamino-1 diméthyl-4,5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 19a.

Le mélange formé par le dérivé chloré 18a (250 mg, 1,02 mmole) et la γ-diéthylaminopropylamine (15 ml) est chauffé sous agitation pendant 24 h, et l'excès d'amine est évaporé au bain marie à 80° sous 1 mm de pression. Le résidu est repris dans une solution d'hydroxyde de sodium N (100 ml) et extrait au chlorure de méthylène. Après évaporation, le produit est chromatographié sur colonne d'alumine, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9/1. Les fractions contenant le produit principal pur sont réunies et évaporées à sec. Le résidu est repris dans l'éthanol saturé par l'acide chlorhydrique et de nouveau évaporé à sec. Le solide résiduel est lavé 2 fois avec 10 ml d'acétone, cristallisé dans le n-butanol, essoré, lavé avec 3 fois 10 ml d'acétone, repris dans 10 ml du même solvant, filtré et séché pour donner 340 mg (64,4 %) de microcristaux incolores correspondant au trichlorhydrate trihydraté du composé 19a, qui suinte vers 130° et sublime à partir de 200°. Calc. pour $C_{19}H_{27}N_5,\ 3\ HCl,\ 3\ H_2O$: C, 46,73 ; H, 7,37 ; N, 14,33 ; Cl, 21,80. Trouvé : C, 46,48 ; H, 7,81 ; N, 13,88 ; Cl, 22,08. rmn ^1H (D_2O) δ : 1.49 (t,2x3H,CH_3-CH_2), 2.37 (m,2H,CH_2-β), 2.9 (d,3H,CH_3-4), 3.23-3.56 (m,3x2H,CH_2-CH_3 + CH_2-γ), 3.91 (t,2H,CH_2-α), 4.46 (s,3H,N-CH_3), 7.99 (d,1H,H-3, J_{H3}-CH_3-4 = 1 Hz), 8.35 (d,1H,H-6), 8.87 (d,1H,H-7, J_{6-7} = 7 Hz), 9.87 (s,1H,H-9).

(γ-diéthylamino)propylamino-1 méthyl-4 benzyl-5-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 19b.

La substitution du dérivé chloré 18b (530 mg) par la γ-diéthylaminopropylamine en excès (30 ml) ainsi que la purification sur colonne et la transformation en chlorhydrate sont réalisées en suivant exactement la technique précédente, mais en chauffant 3 jours au bain d'huile à 170°. Le chlorhydrate de 19b est lavé à l'acétone et repris dans le même solvant pour donner des microcristaux incolores (880 mg, 90 %), qui suintent à 175-190° en devenant pateux. Il présente une analyse centésimale : Trouvé % : C, 56.67, H, 6.84, N, 13,26 qui correspond à un mélange 50/50 de tri et tétrachlorhydrate : calc. pour $C_{25}H_{31}N_5$, 3,5 HCl : C, 56.74, H, 6.55, N, 13.23. Le maléate, formé dans l'acétone à partir de la base libérée par la soude, et reextraite au chlorure de méthylène correspond bien au trimaléate acide attendu : suinte à 140° et F à 160°. Calc. pour $C_{25}H_{31}N_5$, 3 $C_4H_4O_4$: C, 59.28, H, 5.74 ; N, 9.35. Trouvé : C, 59.11, H, 5.75, N, 9.64. rmn ^1H (D_2O) δ : 1.4 (t,2x3H,CH_3-CH_2), 2.35 (m,2H,CH_2-β), 2.64 (s,3H,CH_3-4), 3.25-3.52 (m,3x2H,CH_2-CH_3 + CH_2-γ), 3.91 (t,2H,CH_2-α), 6.20 (s,2H,CH_2-C_6H_5), 6.32 (s,6H,CH=CH maléate), 7.06-7.50 (m,5H,C_6H_5), 7.98 (s,1H,H-3), 8.23 (d,1H,H-6, J_{6-7} = 7 Hz), 8.78 (d,1H,H-7), 9.91 (s,1H,H-9).

Méthyl-4-2H-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridone-1 20.

Dans un tricol de 500 ml plongé dans un bain réfrigérant à - 70°, surmonté d'un réfrigérant à acétone + carboglace, muni d'un agitateur magnétique, et placé sous une hotte bien ventilée, on introduit progressivement 250 ml d'ammoniac liquide et ajoute 1,18 g du composé 17b. En maintenant l'ensemble sous agitation, à - 34°, du sodium en petits morceaux est ajouté jusqu'à ce que la coloration bleue persiste plus de 30 min après la dernière addition. Après 1 h supplémentaire à la température de reflux de l'ammoniac, le mélange est décoloré par addition de chlorure d'ammonium et abandonné pour laisser évaporer l'ammoniac. Le solide résiduel est repris dans environ 30 ml d'eau glacée, filtré puis recristallisé dans l'éthanol en donnant des microcristaux incolores (500 mg, 56,4 %) correspondant à l'hydrate du composé 20, F = > 270°. Calc. pour $C_{11}H_9O,H_2O$: C, 60,82 ; H, 5,10 ; N, 19,35. Trouvé : C, 60,81 ; H, 5,11 ; N, 19,43. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.29 (d,3H,CH_3-4), 7.21 (s large,1H,H-3, $J_{H3-CH3-4}$ = 1 Hz), 7.49 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 5,8 Hz, J_{6-9} = 1 Hz), 8.38 (d,1H,H-7), 9.26 (d,1H,H-9), 11.10 (s large,1H,NH-5), 12. (s large,1H,NH-2).

Chloro-1 méthyl-4-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 21.

Le mélange constitué par le composé 20 (500 mg, 2,5 mmoles) et 25 ml de dichlorure de l'acide phényl phosphonique est chauffé au bain d'huile à 170°, sous agitation pendant 68 h et l'excès de dichlorure est évaporé à 130° sous 2 mm. L'eau (120 ml) est ajoutée au résidu, le mélange est chauffé à l'ébullition, filtré, l'insoluble est lavé avec 40 ml d'eau bouillante et le filtrat est alcalinisé, à froid, par addition d'ammoniaque. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans le xylène pour fournir 450 mg (82,3 %) de microcristaux incolores, F = > 270°. Calc. pour $C_{11}H_8ClN_3$: C, 60,70 ; H, 3,70 ; N, 19,30 ; Cl, 16,29. Trouvé : C, 60,50 ; H, 3,62 ; N, 19,33 ; Cl, 16,11. rmn ^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.57 (s,3H,CH_3), 7.65 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 6 Hz, J_{6-9} = 1 Hz), 8.2 (s,1H,H-3), 8.63 (d,1H,H-7), 9.54 (d,1H,H-9), 11.86 (s large,1H,NH).

(γ-diéthylamino)propylamino-1 méthyl-4-5H-pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridine 22.

Le mélange constitué par le composé chloré 21 (1,3 g) et la γ-diéthylaminopropylamine (30 ml) est chauffé sous agitation, au bain d'huile à 180°, pendant 18 h (disparition de 21 en CCM) et évaporé à sec, à 120° sous 2 mm. Le résidu est repris dans 70 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium N, extrait au chlorure de méthylène, séché sur sulfate de sodium, filtré et évaporé. Le résidu, dissous dans 40ml d'acétone est ajouté à une solution bouillante de 2,8 g d'acide maléique dans 50 ml d'acétone et maintenu à l'ébullition pendant 2 min. Le précipité formé est essoré, lavé à l'acétone, repris dans 50 ml de ce solvant bouillant, filtré et séché pour donner 2,8 g (71 %) de microcristaux crèmes correspondant au trimaléate acide du composé 22, F = 180°, avec décomposition. Calc. pour $C_{30}H_{37}N_5O_{12}$: C, 54,62 ; H, 5,65 ; N, 10,62. Trouvé : C, 54,28 ; H, 5,90 ; N, 10,51. rmn ^1H (D_2O) δ : 1.38 (t,2x3H,CH_3-CH_2), 2.31 (m,2H,CH_2-β), 2.57 (d,3H,CH_3-4), 3.18-3.53 (m,3x2H,CH_2-CH_3 + CH_2-γ), 3.85 (t,2H,CH_2-α), 6.27 (s,=CH=CH-maléate), 7.92 (d,1H,H-3, $J_{H-3-CH3-4}$ = 1Hz), 8.18 (q,1H,H-6, J_{6-7} = 7 Hz, J_{6-9} = 0.6 Hz), 8.75 (q,1H,H-7, J_{7-9} = 0.5 Hz), 9.77 (d,1H,H-9).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mme C. HUEL (U. 219 INSERM) pour l'enregistrement des spectres de RMN. Ils remercient également l'Institut Curie, la Société SANOFI et l'INSERM (CRE 842001) qui ont partiellement financé ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1) L.K. Dalton, S. Demerac, B.C. Elmes, J.W. Lolder, J.M. Swan et T. Tetei. Aust. J. Chem., 20, 2715 (1967).
2) G. Mathé, M. Hayat, F. de Vassal, M. Schwarzenberg, M. Sneider, J.R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld. Rev. Europ. Etud. Clin. Biol., 15, 541 (1970).
3) J.B. Le Pecq, N. Dat Xuong, C. Gosse et C. Paoletti. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 5078 (1974).
4) J.B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat Xuong et C. Paoletti. C.R. Acad. Sci. (D), 281, 1365 (1975).
5) M. Sainsbury. Synthesis, p. 437 (1977).
6) M.J.E. Hewlins, A.M. Oliveira-Campos et P.V.R. Shannon. Synthesis, p. 289 (1984).
7) C. Paoletti, J.B. Le Pecq, N. Dat Xuong, P. Juret, H. Garnier, L.J. Amiel et J. Rouesse. Rec. Results Cancer Res., 74, 108 (1980).
8) D. Delaprat, A. Delbarre, I. Le Guen, B. Roques et J.B. Le Pecq. J. Med. Chem., 23, 1336 (1980).

9) a) E. Bisagni, C. Ducrocq, J.M. Lhoste, C. Rivalle et A. Civier.
J. Chem. Soc., p. 1707 (1979).
b) C. Ducrocq, F. Wendling, M. Tourbez-Perrin, C. Rivalle, P. Tambourin, F. Pochon, E. Bisagni et J.C. Chermann.
J. Med. Chem., 23, 1212 (1980).

10) a) C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J.M. Lhoste.
J. Chem. Soc., p. 142 (1979).
b) R. Lidereau, J.C. Chermann, J. Gruest, L. Montagnier, C. Ducrocq, C. Rivalle et E. Bisagni.
Bull. Cancer, 67, 1 (1980).

11) C. Auclair et C. Paoletti.
J. Med. Chem., 24, 289 (1981).

12) J. Bernadou, G. Meunier, C. Paoletti et B. Meunier.
J. Med. Chem., 26, 574 (1983).

13) J. Kalinowski, A. R. Rykowski et P. Nantka-Namirski.
Pol. J. Chem., 58, 125 (1984).

14) E. Bisagni, N. Chi Hung et J.M. Lhoste.
Tetrahedron, 39, 1777 (1983).

15) a) J.P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruest, J.D. Bourzat, J. André-Louisfert et E. Bisagni.
Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 6, 427 (1971).
b) C. Ducrocq, E. Bisagni, J.M. Lhoste, J. Mispelter et J. Defaye.
Tetrahedron, 32, 773 (1976)..