

[Chem. Pharm. Bull.]
33(11)4769—4774(1985)

Synthèse de (Pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridines

JEAN CHARLES LANCELOT, DANIEL LADURÉE,
SYLVAIN RAULT et MAX ROBBA*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cédex, France

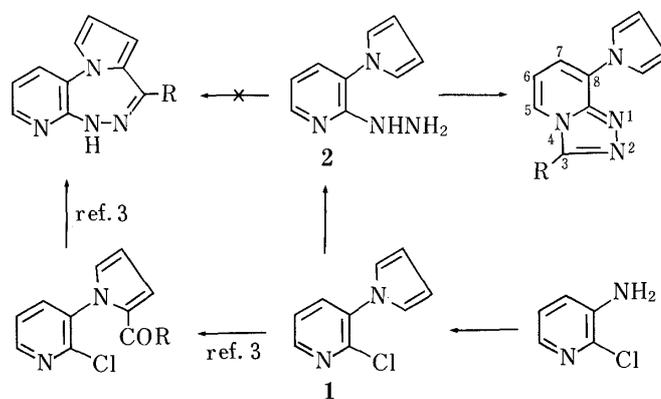
(Reçu le 14 Mars 1985)

The title compounds are obtained by intramolecular cyclization of 2-hydrazino 3-(1-pyrrolyl) pyridine. Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) spectra are described.

Keywords—pyrrole; pyridine; triazolo; triazepine; intramolecular cyclization; $^1\text{H-NMR}$

Dans le cadre général de nos travaux portant sur la synthèse et l'étude physicochimique de systèmes hétérocycliques nouveaux à visée antinéoplasique,¹⁾ nous avons décrit lors de publications récentes, les voies d'accès vers certaines pyridopyrrolopyrazines,²⁾ pyridopyrrolotriazépines³⁾ et pyridopyrrolizines.⁴⁾ Ces dérivés sont obtenus par cyclisation intramoléculaire de pyrrolylpyrazines convenablement substituées.

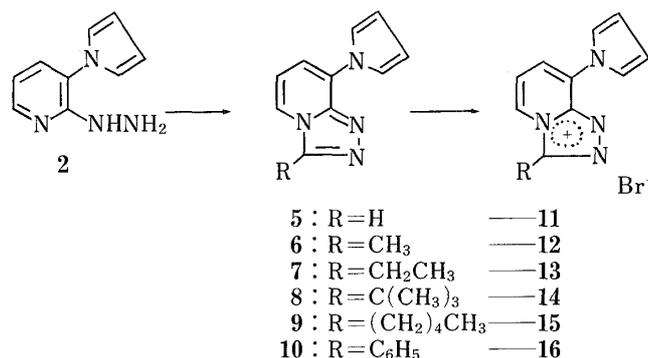
Nous relevons dans cette publication que lorsque les réactions de cyclisation sont réalisées à partir de l'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) que nous avons décrit antérieurement,³⁾ elles ne conduisent pas à la formation de systèmes tricycliques, mais aux pyrrolyltriazinopyridines, par cyclisation sur l'atome d'azote pyridinique. L'hydrazino-2



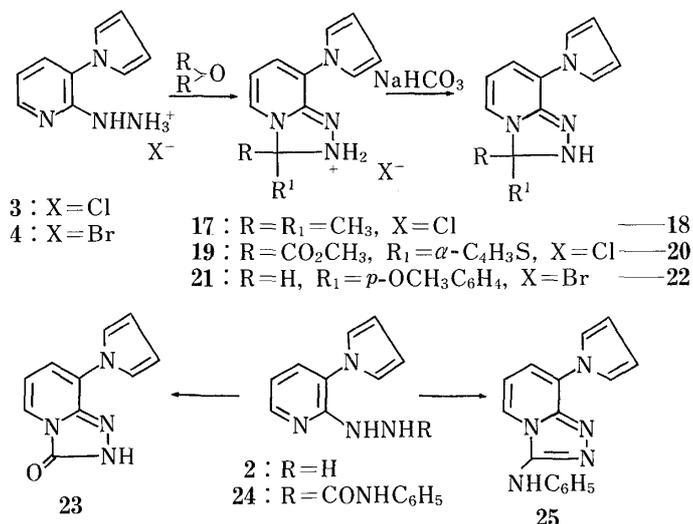
(pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) est obtenue en deux étapes à partir de l'amino-3 chloro-2 pyridine⁵⁾ et est isolable sous forme de base **2**, de chlorure **3** ou de bromure **4**. Le traitement de l'hydrazine **2** par l'acide formique à reflux conduit à la (pyrrolyl-1)-8 triazolo pyridine (**5**), dont la structure est déduite de l'analyse de son spectre de RMN qui montre un système A.A' B.B' constitué de deux triplets apparents pour les protons α et β pyrroliques.

De la même manière, le traitement de **2** avec les anhydrides acétique, propanoïque, triméthylacétique et hexanoïque, conduit aux dérivés de substitution correspondants **6—9**. Dans ces conditions, l'anhydride benzoïque forme également la phényl-3 triazolopyridine (**10**). Les bromhydrates correspondants **11—16** sont obtenus par dissolution des bases dans de l'acide bromhydrique 6 N. L'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) de ces composés ne permet pas de préciser le site de protonation. Toutefois, les spectres sont en

faveur d'une délocalisation de la charge positive sur les atomes d'azotes de la triazolopyridine.



La condensation de dérivés carbonylés sur le chlorhydrate **3** ou le bromhydrate **4** d'hydrazinium conduit à la formation de dihydrotriazolopyridines. Ainsi par exemple, la réaction de l'acétone sur le chlorhydrate **3** forme la diméthyl-dihydrotriazolopyridine (**18**) par l'intermédiaire du chlorhydrate **17**. La condensation du thiényl-3 glyoxylate de méthyle dans le toluène conduit au dérivé **20** et l'anisaldéhyde dans l'éthanol à l'anisyltriazolopyridine (**22**).



La dihydro-2,3 oxo-3 triazolopyridine (**23**) est accessible de deux manières, soit par traitement de l'hydrazine **2** par le phosgène dans le toluène, soit par thermolyse de la semicarbazone **24** provenant de la réaction de l'isocyanate de phényle sur l'hydrazine **2**. Cette semicarbazone **24** permet également d'accéder à l'anilino-triazolopyridine (**25**) par chauffage dans l'oxychlorure de phosphore.

Dans cette série, l'accès aux pyridopyrrolotriazépines n'est donc possible qu'après substitution de l'atome d'azote pyridinique. Celle-ci est réalisable par traitement au moyen de l'iodure de méthyle, de l'iodure d'hydrazinium **26** provenant de la réaction de **2** avec l'acide iodhydrique. Cette réaction fournit le bis iodure de *N*-méthylpyridinium (**27**). Le traitement de ce dernier à reflux de l'acétone conduit avec un faible rendement au bis iodure de triméthyltriazépinium (**28**).

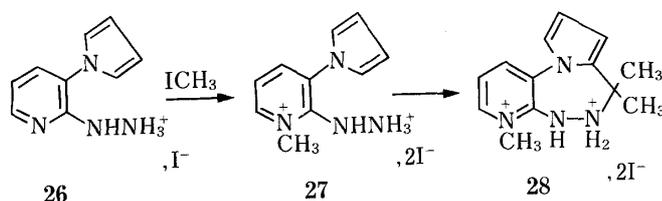


TABLEAU I. Paramètres RMN Relatifs aux Dérivés de la Pyridine

N°	δ H pyrroliques				δ H pyridiniques			δ autres protons
	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-4	H-5	H-6	
3 ^{a)}	6,96	6,25	6,25	6,96	7,66	7,06	8,20	NH-NH ₃ ⁺ Cl ⁻ = 8,05
4	6,97	6,23	6,23	6,97	7,60	7,08	8,20	NH-NH ₃ ⁺ Br ⁻ = 6,00
24	7,33	6,23	6,23	7,33	7,45	7,00	8,10	NH = 8,73, 7,86 C ₆ H ₅ = 7,15
26	7,00	6,26	6,26	7,00	7,63	7,10	8,20	NH-NH ₃ ⁺ I ⁻ = 5,23
27 ^{b)}	8,00	6,53	6,53	8,00	9,21	8,50	9,53	NH-NH ₃ ⁺ I ⁻ = 3,33 CH ₃ = 2,00

a) $J_{6,4} = 1,62$ Hz, $J_{6,5} = 4,80$ Hz, $J_{5,4} = 7,50$ Hz. b) $J_{6,4} = 0,90$ Hz, $J_{6,5} = 5,70$ Hz; $J_{5,4} = 8,40$ Hz.

TABLEAU II. Paramètres RMN Relatifs aux (Pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridines

N°	δ H pyrroliques				δ H heterocycles			δ autres protons
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5	H-6	H-7	
5	7,96	6,33	6,33	7,96	8,41	7,00	7,50	CH = 9,40
6	7,95	6,31	6,31	7,95	8,20	7,00	7,48	CH ₃ = 2,75
7	7,88	6,25	6,25	7,88	8,21	6,91	7,41	CH ₂ = 3,10; CH ₃ = 1,38
8	7,90	6,30	6,30	7,90	8,51	7,00	7,46	(CH ₃) ₃ = 1,55
9	7,93	6,30	6,30	7,93	8,26	6,95	7,46	CH ₂ = 1,33, 1,76, 3,10; CH ₃ = 0,70
10	7,93	6,33	6,33	7,93	8,33	7,03	7,83	C ₆ H ₅ = 7,56
11	7,76	6,33	6,33	7,76	8,60	7,16	7,66	NH ⁺ = 6,00; CH = 9,66
12	7,66	6,33	6,33	7,76	8,56	7,26	7,78	NH ⁺ = 10,26; CH ₃ = 2,86
13	7,70	6,33	6,33	7,70	8,55	7,26	7,81	CH ₂ = 3,25; CH ₃ = 1,28; NH ⁺ = 5,75
14	7,71	6,33	6,33	7,71	8,75	7,20	7,63	NH ⁺ = 7,03; (CH ₃) ₃ = 1,56
15	7,91	6,33	6,33	7,91	8,44	7,08	7,54	CH ₂ = 1,36, 1,80, 3,12; CH ₃ = 0,75 NH ⁺ = 7,00
16	7,91	6,33	6,36	7,91	8,43	7,11	7,83	NH ⁺ = 7,25; C ₆ H ₅ = 7,66
17 ^{a)}	6,90	6,23	6,23	6,90	8,10	6,78	7,50	NH = 7,63; (CH ₃) ₂ = 1,86, 1,63
18 ^{b)}	7,18	6,30	6,30	7,18	8,11	7,08	7,96	NH ₂ ⁺ = 9,96; (CH ₃) ₂ = 2,03
19	6,96	6,31	6,31	6,96	8,33	7,06	7,66	CH ₃ = 3,76; NH = 7,28; Thiophènes: 2' - 4' = 7,40; 5' = 7,66
20	7,11	6,38	6,38	7,11	8,36	7,21	7,81	CH ₃ = 3,85; NH ₂ ⁺ = 8,70 Thiophènes: 2' - 4' = 8,03, 5' = 7,55
21	6,81	6,20	6,20	6,81	8,08	6,81	7,38	OCH ₃ = 3,76; NH = 3,41; CH = 7,91; Anisole: 7,38, 6,81
22	7,03	6,33	6,33	7,03	8,21	7,03	7,96	NH ₂ ⁺ = 4,66; OCH ₃ = 3,81; CH = 8,46; Anisole: 7,96, 7,03
23 ^{c)}	7,60	6,23	6,23	7,60	7,70	6,60	7,33	NH = 12,60
25	7,90	6,26	6,26	7,90	8,25	6,90	7,40	NH = 9,33; C ₆ H ₅ = 7,25

a) $J_{5,7} = 1,50$ Hz, $J_{5,6} = 4,80$ Hz, $J_{7,6} = 7,80$ Hz. b) $J_{5,7} = 1,50$ Hz, $J_{5,6} = 6,00$ Hz, $J_{7,6} = 7,80$ Hz. c) $J_{5,7} = 0,90$ Hz, $J_{5,6} = 6,60$ Hz, $J_{7,6} = 7,20$ Hz.

TABLEAU III. Paramètres RMN Relatifs à la Pyridopyrrolotriazépine

N°	δ H heterocycles						δ autres protons
	H-1	H-2	H-3	H-8	H-9	H-10	
28 ^{a)}	7,70	6,38	6,58	9,08	8,26	9,08	(CH ₃) ₂ = 1,70; N-CH ₃ = 3,25; NH ₂ ⁺ = 4,41

a) $J_{9,8} = 5,10$ Hz, $J_{8,10} = 9,00$ Hz, $J_{1,3} = 1,56$ Hz, $J_{1,2} = 2,70$ Hz, $J_{5,4} = 3,90$ Hz.

Le développement de cette série est actuellement en cours et fera l'objet d'une publication ultérieure. Les spectres de RMN de ces composés sont analysables au premier ordre et sont en accord avec les structures proposées. Essayés sur la leucémie P 388 chez la souris, les dérivés **2**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16** et **17** n'ont pas montré d'activité significative.

Partie Experimentale

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne. Les spectres infrarouges (IR) (KBr) sont enregistrés sur Perkin Elmer 257 G. Les spectres de RMN (DMSO- d_6) ont été enregistrés à 90 MHz sur un spectromètre Varian EM 390. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en hertz.

Chlorure de (Pyrrolyl-1)-3 pyridyl-2 hydrazinium (3)—Dans une solution de 10 g (0,057 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) dans 150 cm³ d'éther éthylique anhydre, on fait passer pendant 10 min. un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité est essoré, lavé à l'éther de pétrole, séché et recristallisé dans l'acétonitrile, les cristaux apparaissent par addition d'éther éthylique anhydre. Cristaux blancs, $F = 138^\circ\text{C}$, $m = 9\text{ g}$, Rendement = 75%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 3200, 2600, 1650 (NH⁺). *Anal. Calc.* pour C₉H₁₁ClN₄: C, 51,33; H, 5,22; Cl, 16,83. Trouvé: C, 51,40; H, 5,31; Cl, 16,81.

Bromure de (Pyrrolyl-1)-3 pyridyl-2 hydrazinium (4)—On utilise le même mode expérimental que pour le dérivé **3** à partir de 7 g (0,040 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) en présence d'acide bromhydrique gazeux. Cristaux blancs (acétonitrile-éther éthylique (20:30)). $F = 163^\circ\text{C}$, $m = 4,2\text{ g}$, Rendement = 41%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3290, 3180, 2600, 1625 (NH⁺). *Anal. Calc.* pour C₉H₁₁BrN₄: C, 42,37; H, 4,31; Br, 31,33. Trouvé: C, 42,40; H, 4,36; Br, 31,41.

(Pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (5)—On porte à reflux 3 h, 2 g (0,011 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) dans 60 cm³ d'acide formique. Après refroidissement, la solution est versée dans 100 cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30% puis agitée 2 h. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes, $F = 130^\circ\text{C}$, $m = 1,6\text{ g}$, rendement: 79%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1625, 1550, 1470, 1335, 1200, 1105, 1000, 825, 735. *Anal. Calc.* pour C₁₀H₈N₄: C, 65,20; H, 4,38; N, 30,42. Trouvé: C, 65,31; H, 4,44; N, 30,30.

Méthyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (6)—On chauffe à 50 °C pendant 15 min une solution de 1 g (0,0057 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) dans 15 cm³ d'anhydride acétique. Le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux blancs, $F = 200^\circ\text{C}$, $m = 0,85\text{ g}$, Rendement: 76%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1620, 1530, 1470, 1325, 1205, 1120, 1080, 910, 775, 740, 715. *Anal. Calc.* pour C₁₁H₁₀N₄: C, 65,65; H, 5,09; N, 28,27. Trouvé: C, 65,55; H, 5,14; N, 28,33.

Ethyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (7)—On opère comme pour le dérivé **6** à partir de 1,5 g (0,0086 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) et 25 cm³ d'anhydride propionique. Cristaux beiges (acétate d'éthyle). $F = 146^\circ\text{C}$, $m = 1,3\text{ g}$. Rendement: 71%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1620, 1545, 1485, 1330, 1080, 980, 775, 740. *Anal. Calc.* pour C₁₂H₁₂N₄: C, 67,90; H, 5,70; N, 26,40. Trouvé: C, 67,92; H, 5,75; N, 26,30.

tert-Butyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (8)—On opère comme pour le dérivé **6** à partir de 2 g (0,011 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) et 20 cm³ d'anhydride de l'acide triméthylacétique. Cristaux bruns (éther de pétrole), $F = 50^\circ\text{C}$, $m = 1,4\text{ g}$. Rendement: 53%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1550, 1490, 1320, 1220, 1050, 900, 820, 740. *Anal. Calc.* pour C₁₄H₁₆N₄: C, 69,97; H, 6,71; N, 23,32. Trouvé: C, 69,82; H, 6,73; N, 23,40.

n-Pentyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (9)—On opère comme pour le dérivé **6** à partir de 1,4 g (0,008 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) et 20 cm³ d'anhydride hexanoïque. Cristaux beiges (éther éthylique), $F = 82^\circ\text{C}$, $m = 1,2\text{ g}$. Rendement: 59%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1620, 1545, 1470, 1330, 1210, 1120, 1075, 970, 825, 755, 730. *Anal. Calc.* pour C₁₅H₁₈N₄: C, 70,83; H, 7,13; N, 22,03. Trouvé: C, 70,93; H, 7,15; N, 21,89.

Phényl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (10)—On opère comme pour le dérivé **6** à partir de 2 g (0,011 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) et 25 g d'anhydride benzoïque. Cristaux blancs (acétonitrile), $F = 228^\circ\text{C}$, $m = 1,8\text{ g}$. Rendement: 64%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: bandes principales à 1545, 1430, 1325, 1210, 1105, 1005, 825, 780, 740. *Anal. Calc.* pour C₁₆H₁₂N₄: C, 73,83; H, 4,65; N, 21,53. Trouvé: C, 73,73; H, 4,55; N, 21,63.

Bromhydrate de (Pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (11)—On ajoute à une solution de 0,9 g (0,0048 mol) de (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**5**) dans 80 cm³ d'éthanol absolu, 15 cm³ d'acide bromhydrique fumant et le mélange est laissé 1 h à température ambiante. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'éther éthylique, séché puis recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes, $F = 210^\circ\text{C}$, $m = 0,8\text{ g}$. Rendement: 63%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3200, 2600, 1630 (NH⁺). *Anal. Calc.* pour C₁₀H₉BrN₄: C, 45,30; H, 3,42; Br, 30,14. Trouvé: C, 45,41; H, 3,51; Br, 30,16.

Bromhydrate de Méthyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (12)—On opère comme pour le dérivé **11** à partir de 0,5 g (0,0025 mol) de méthyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**6**) en solution dans l'éthanol en présence de 0,7 cm³ d'acide bromhydrique fumant. Cristaux jaunes (acétonitrile), $F = 230^\circ\text{C}$, $m = 0,3\text{ g}$. Rendement:

43%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3200, 2600, 2500, 1630 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$: C, 47,32; H, 3,97; Br, 28,62. Trouvé: C, 47,13; H, 3,87; Br, 28,73.

Bromhydrate d'Éthyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (13)—On opère comme pour le dérivé **11** à partir de 1 g (0,0047 mol) d'éthyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**7**) en solution dans l'éthanol en présence de 1,5 cm^3 d'acide bromhydrique fumant. Cristaux blancs (acétonitrile), $F=250^\circ\text{C}$, $m=0,8\text{ g}$. Rendement: 58%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3340, 3100, 2500, 1625 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$: C, 49,16; H, 4,46; Br, 27,25. Trouvé: C, 49,20; H, 4,50; Br, 27,31.

Bromhydrate de *tert*-Butyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (14)—On opère comme pour le dérivé **11** à partir de 0,9 g (0,0037 mol) de *tert*-butyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**8**) dans l'éthanol en présence de 1 cm^3 d'acide bromhydrique fumant. Cristaux jaunes foncés (acétonitrile), $F=260^\circ\text{C}$ (dec.), $m=0,7\text{ g}$. Rendement: 59%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 2840, 2710, 2600, 1630 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_4$: C, 52,34; H, 5,33; Br, 24,87. Trouvé: C, 52,41; H, 5,29; Br, 24,74.

Bromhydrate de *n*-Pentyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (15)—On opère comme pour le dérivé **11** à partir de 0,7 g (0,0027 mol) de *n*-pentyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**9**) dans l'éthanol en présence de 0,6 cm^3 d'acide bromhydrique fumant. Cristaux jaunes (acétonitrile), $F=250^\circ\text{C}$ (dec.), $m=0,4\text{ g}$. Rendement: 44%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3300, 3100, 2500, 1625 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4$: C, 53,76; H, 5,67; Br, 23,80. Trouvé: C, 53,81; H, 5,53; Br, 23,86.

Bromhydrate de Phényl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (16)—On opère comme pour le dérivé **11** à partir de 1,5 g (0,0057 mol) de phényl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (**10**) dans l'éthanol en présence de 2 cm^3 d'acide bromhydrique fumant. Cristaux jaunes (acétonitrile), $F=260^\circ\text{C}$, $m=1,4\text{ g}$. Rendement: 72%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 2480, 2400, 1630 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_4$: C, 56,33; H, 3,81; Br, 23,42. Trouvé: C, 56,41; H, 3,92; Br, 23,37.

Chlorure de 2*H*⁺-Dihydro-2,3 diméthyl-3,3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*u*]pyridinium (17)—On porte à reflux pendant 1 h 2,5 g (0,012 mol) de chlorure de (pyrrolyl-1)-3 pyridine-2 hydrazinium (**3**) dans 70 cm^3 d'acétone. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans le méthanol. Poudre blanche, $F=168^\circ\text{C}$, $m=2,4\text{ g}$. Rendement: 80%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 3320, 2800, 2700, 1625 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$: C, 57,48; H, 6,03; Cl, 14,14; N, 22,34. Trouvé: C, 57,59; H, 6,10; Cl, 13,99; N, 22,28.

Dihydro-2,3 diméthyl-3,3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (18)—1 g (0,0039 mol) de chlorhydrate **17** sont agités à 60 $^\circ\text{C}$ pendant 20 min dans 50 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Après refroidissement, la solution est extraite avec 100 cm^3 d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le solide résiduel est recristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole (50 : 50). Cristaux jaunes, $F=70^\circ\text{C}$, $m=0,3\text{ g}$. Rendement: 36%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3310 (NH), bandes principales à 1610, 1570, 1470, 1380, 1285, 1230, 1030, 860, 815, 750, 700. *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C, 67,26; H, 6,59; N, 26,15. Trouvé: C, 67,32; H, 6,47; N, 26,07.

Chlorure de 2*H*⁺-Dihydro-2,3 carbométhoxy-3 (thiényl-3)-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridinium (19)—On porte à reflux pendant 1,5 h 2 g (0,0094 mol) de chlorhydrate **3** et 1,59 g (0,0094 mol) de thiényl-3 glyoxylate de méthyle dans 70 cm^3 de toluène. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux jaunes clairs, $F=148^\circ\text{C}$ (dec.), $m=1,7\text{ g}$. Rendement: 50%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 3250, 1620, 1605 (NH^+), 1720 ($\text{C}=\text{O}$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 52,98; H, 4,13; Cl, 9,77; S, 8,84. Trouvé: C, 52,79; H, 4,17; Cl, 9,72; S, 8,91.

Dihydro-2,3 carbométhoxy-3 (thiényl-3)-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (20)—1,2 g (0,0033 mol) de chlorhydrate **19** sont agités à 40 $^\circ\text{C}$ pendant 3 h dans 60 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le méthanol. Cristaux blancs, $F=206^\circ\text{C}$, $m=0,5\text{ g}$. Rendement: 51%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3230 (NH), 1685 ($\text{C}=\text{O}$). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39. Trouvé: C, 64,51; H, 4,81; N, 9,29.

Bromure de 2*H*⁺-Dihydro-2,3 anisyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridinium (21)—Méthode a: Une solution de 2,5 g (0,014 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (**2**) et de 1,90 g (0,014 mol) de para-anisaldéhyde dans 50 cm^3 d'éthanol absolu est portée à reflux 3 h. Après refroidissement, on ajoute 5 cm^3 d'acide bromhydrique fumant et on poursuit l'agitation 15 min. Le précipité jaune formé est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. $F=236^\circ\text{C}$, $m=3,3\text{ g}$. Rendement: 63%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3300, 3260, 2800, 1640, 1605 (NH^+). *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$: C, 54,70; H, 4,55; Br, 21,40. Trouvé: C, 54,76; H, 4,46; Br, 21,38.

Méthode b: Une solution de 1 g (0,0039 mol) de bromure d'ammonium **4** et de 0,6 g (0,0044 mol) de para-anisaldéhyde dans 30 cm^3 d'éthanol absolu est portée à reflux 4 h. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché. $F=236^\circ\text{C}$, $m=0,3\text{ g}$. Rendement: 20%. Le spectre IR est identique à celui obtenu par la méthode a.

Dihydro-2,3 anisyl-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (22)—1 g (0,0026 mol) de bromhydrate **21** est agité à 50 $^\circ\text{C}$ pendant 1 h dans 50 cm^3 d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Après refroidissement, la solution est extraite par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle séchée, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Cristaux blancs, $F=140^\circ\text{C}$, $m=0,4\text{ g}$. Rendement: 52%. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3320 (NH). Bandes principales à 1605, 1500, 1425, 1325, 1240, 1130, 1030, 920, 850, 730. *Anal.* Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C, 69,84; H, 5,52;

N, 19,17. Trouvé: C, 69,75; H, 5,41; N, 19,23.

Dihydro-2,3 oxo-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (23)—Méthode a: On chauffe à reflux pendant 2 h dans 100 cm³ de toluène un mélange de 3 g (0,017 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (2) et de 15 cm³ de toluène contenant 20% de phosgène. Après refroidissement, le précipité blanc est essoré, lavé à l'éther éthylique, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Poudre blanche, F=275 °C, m=2,4 g. Rendement: 71%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3180 (NH), 1655 (CO). Anal. Calc. pour C₁₀H₈N₄O: C, 59,99; H, 4,03; N, 27,99. Trouvé: C, 60,18; H, 4,10; N, 28,09.

Méthode b: 0,7 g (0,0023 mol) du semicarbazide (24) sont chauffés à 250 °C pendant 5 min puis sublimés sous 0,05 mm. Cristaux blancs, F=275 °C, m=0,2 g. Rendement: 43%. Le spectre IR est identique à celui du dérivé obtenu par la méthode a.

N⁴-Phényl N¹-(pyrrolyl-1)-3 pyridinyl-2 semicarbazide (24)—Une solution de 2 g (0,011 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (2) et de 1,30 g (0,011 mol) d'isocyanate de phényle dans 50 cm³ de toluène est chauffée à reflux 3 h. Le précipité jaune est essoré, séché et recristallisé dans l'éther éthylique. F=90 °C, m=2 g. Rendement: 62%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3300, 1600 (NH), 1760 (C=O). Anal. Calc. pour C₁₆H₁₅N₅O: C, 65,51; H, 5,15; N, 23,88. Trouvé: C, 65,50; H, 5,10; N, 23,90.

Anilino-3 (pyrrolyl-1)-8 triazolo-1,2,4[4,3-*a*]pyridine (25)—Une solution de 1,5 g (0,0051 mol) de semicarbazide (24) dans 40 cm³ d'oxychlorure de phosphore est portée à reflux 1 h. On évapore à sec sous pression réduite, reprend dans l'eau glacée, alcalinise par addition d'une solution d'ammoniaque diluée, extrait par 200 cm³ d'éther éthylique, sèche, évapore sous vide et recristallise dans l'acétonitrile. Cristaux bruns. F=226 °C, p=0,9 g. Rendement: 64%. F=226 °C, m=0,9 g. Rendement: 64%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3160 (NH). Anal. Calc. pour C₁₆H₁₃N₅: C, 69,80; H, 4,76; N, 25,44. Trouvé: C, 69,72; H, 4,80; N, 25,42.

Iodure de (Pyrrolyl-1)-3 pyridyl-2 hydrazinium (26)—On ajoute à une solution de 5 g (0,028 mol) d'hydrazino-2 (pyrrolyl-1)-3 pyridine (2) dans 50 cm³ d'acétone, 1,9 cm³ d'acide iodhydrique à 67% (d=1,97) et le mélange réactionnel est abandonné 20 h à température ambiante. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther éthylique et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux beiges, F=210 °C, m=6 g. Rendement: 71%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: bandes principales à 3180, 3080, 3060, 1625. Anal. Calc. pour C₉H₁₁IN₄: C, 35,78; H, 3,66; I, 42,02. Trouvé: C, 35,80; H, 3,67; I, 42,10.

Bis Iodure de Méthyl-1 (pyrrolyl-1)-3 pyridinyl-2 hydrazinium (27)—Une solution de 1,7 g (0,0033 mol) d'iodure de (pyrrolyl-1)-3 pyridyl-2 hydrazinium (26) et de 0,69 g (0,0048 mol) d'iodure de méthyle dans 70 cm³ d'acétone est abandonnée 20 h à température ambiante. Les cristaux rouges formés sont essorés, séchés et recristallisés dans l'acétonitrile. Cristaux en aiguilles rouges foncés. F=188 °C (dec.), m=0,9 g. Rendement: 61%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: bandes principales à 3400, 3120, 3040, 2960, 1610, 1570, 1500, 1350, 1150, 1065, 910, 800, 745. Anal. Calc. pour C₁₀H₁₄I₂N₄: C, 27,05; H, 3,15; I, 57,17; N, 12,62. Trouvé: C, 27,12; H, 3,17; I, 57,08; N, 12,58.

Bis Iodure de Triméthyl-4,4,7 dihydro-5,6 5H⁺,4H-pyrido[2,3-*c*]pyrrolo[1,2-*e*]triazépinium-1,2,5 (28)—On porte à reflux 2 h 0,9 g (0,0020 mol) de bis iodure de méthyl-1 (pyrrolyl-1)-3 pyridinyl-2 hydrazinium (27) dans 80 cm³ d'acétone. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'éther, séché et recristallisé dans l'acétonitrile. Cristaux roses. F=200 °C (dec.), m=0,35 g. Rendement: 36%. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: bandes principales à 3400, 3060, 2960, 1590, 1475, 1365, 1350, 1265, 1170, 905, 845, 820, 760, 700. Anal. Calc. pour C₁₃H₁₈I₂N₄: C, 32,25; H, 3,71; I, 52,44; N, 11,57. Trouvé: C, 32,31; H, 3,80; I, 52,25; N, 11,46.

Nous exprimons nos remerciements à Mademoiselle E. CHENU qui a effectué les essais biologiques dans le Laboratoire du Professeur G. MATHE, Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, Hôpital Paul-Brousse, 14, 16 avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 VILLEJUIF (E.O.R.T.C.).

Bibliographie

- 1) a) S. Rault, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *Heterocycles*, **14**, 651 (1980); b) S. Rault, Nguyen Huy Dung, M. Cugnon de Sévricourt et M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 739 (1981); c) J. C. Lancelot, J. M. Gazengel, S. Rault et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1674 (1982); d) *Idem, ibid.*, **31**, 45 (1983).
- 2) J. C. Lancelot, D. Ladurée et M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.*, (accepté, 1985).
- 3) J. C. Lancelot, D. Ladurée, H. El Kashef et M. Robba, *Heterocycles* (à paraître, 1985).
- 4) a) D. Ladurée, H. El Kashef et M. Robba, *Heterocycles*, **22**, 299 (1984); b) D. Ladurée et M. Robba, *ibid.*, **22**, 303 (1984).
- 5) J. N. Clark-Lewis et J. M. Thompson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 442.