

**SYNTHÈSE D'ANALOGUES TRICYCLIQUES DES ELLIPTICINES :
LES METHYL-4,5H-PYRIDO [4,3-b] INDOLES (γ -CARBOLINES)
DIVERSEMMENT SUBSTITUÉS SUR LEURS SOMMETS 1,5 ET 8.**

CHI HUNG NGUYEN et EMILE BISAGNI*

UA 533 CNRS, Laboratoire de Synthèse Organique, Institut Curie, Section de Biologie,
Bâtiment 110, 15 rue Georges Clémenceau, 91405 - ORSAY, France.

(Received in France 10 December 1986)

RESUMÉ Plusieurs voies d'accès aux méthyl-4-5H-pyrido [4,3-b] indoles fonctionnalisés sur leur sommet 1 ont été élaborées.

a/ Au départ de phénylhydrazines et de l'hydroxy-4 méthyl-5 1H-pyridone-2, **4**, qui, dans le diphenyléther bouillant, fournissent directement les méthyl-4-2H-5H-pyrido [4,3-b] indole-ones-1, **5**.

b/ Par l'intermédiaire de l'hydrazone résultant de la condensation de l'hydrazino-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 sur la diméthyl-3,3 dioxo-1,5 spiro [5,5] undécane-9, **9**, qui subit la réaction de Fischer thermique en donnant l'acétal attendu. Après hydrolyse de ce dernier, la tétrahydro-6,7,8,9 méthyl-4-2H-5H-pyrido [4,3-b] indole dione-1, **8** **12** formée est déshydrogénée en méthyl-4 hydroxy-8-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1, **13**.

c/ Par une réaction de type Nenitzescu entre la p-benzoquinone et l'amino-4 méthyl-5-1H-pyridone-2, qui conduit au même dérivé hydroxylé que ci-dessus, en faible rendement.

Après O-benzoylation du dérivé hydroxylé en 8, les pyrido [4,3-b] indolones ont été transformées en chloro-1 pyrido indoles **15**. Les dérivés 5NH-8OH et 5NH-8OCOC₂H₅ ont été méthylés en 5,8 et en 5 et tous les dérivés chlorés ont été substitués par des diamines variées pour fournir les amino-alkylamino-1 méthyl-4-5H-pyrido [4,3-b] indoles **17**, **19**, **22** et **23**, analogues tricycliques des ellipticines "correspondantes".

ABSTRACT Several ways to 1-functionnalized 4-methyl-5H-pyrido [4,3-b] indoles have been worked out :

a/ Starting from phenylhydrazines and 4-hydroxy-5-methyl-1H-pyridin-2-one **4** which react in boiling diphenylether giving directly 4-methyl-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-1-ones, **5**.

b/ Via the hydrazone resulting from condensation of 4-hydrazino-5-methyl-1H-pyridin-2-one with 3,3-dimethyl-1,5-dioxo spiro [5,5] undecan-9-one **9** which was submitted to the thermal Fischer indole cyclisation leading, after hydrolysis of the ketal intermediate, to 6,7,8,9-tetrahydro-4-methyl-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-1,8-dione **12**. Dehydrogenation of this last compound then gave 4-methyl 8-hydroxy-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-1-one, **13**.

c/ By condensation of p-benzoquinone with 4-amino 5-methyl 1H-pyridin-2-one, according to a Nenitzescu type reaction, which leads to the above mentioned 8-hydroxylated derivative in low yield.

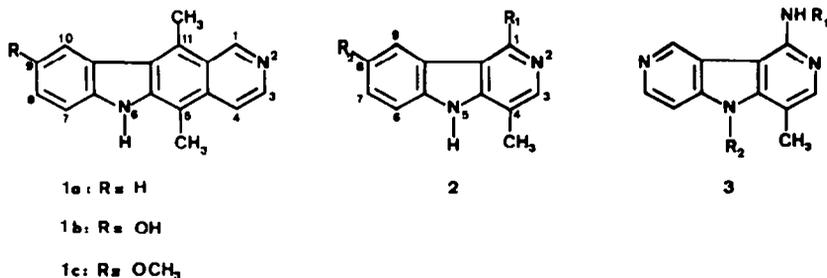
After O-benzoylation of the hydroxylated derivative, the pyrido-indolones were transformed into 1-chloro 5H-pyrido [4,3-b] indoles, **15**. 5NH-8OH and 5NH-8OCOC₂H₅ 1-chloro pyrido indoles have been methylated and all chloro derivatives were substituted by various diamines to afford 1-(alkylamino)alkylamino-4-methyl-5H-pyrido [4,3-b] indoles **17**, **19**, **22** and **23** which are tricyclic analogues of the "corresponding" ellipticines.

Depuis que leurs propriétés antitumorales ont été mises en évidence voici une quinzaine d'année (1), les pyrido [4,3-b] carbazoles (ou ellipticines) **1** ont fait l'objet de nombreuses recherches tant chimiques que biologiques (2 à 6). Différents analogues tétracycliques ainsi que des nouveaux dérivés en ont été synthétisés et certains d'entre eux ont effectivement montré des activités biologiques importantes (7 à 10).

Il est donc surprenant de constater que la littérature ne comporte pas d'étude, du moins dans le domaine des composés antitumoraux, concernant les pyrido [4,3-b] indoles ou γ -carbolines qui, d'une part, peuvent être considérés comme isoélectroniques des pyrido [4,3-b] carbazoles et dont, d'autre part, de nombreux dérivés sont pourtant connus depuis longtemps (11,12).

Cela tient probablement au fait que, parmi les dérivés déjà décrits, aucun ne comportait les substituants voulus pour qu'ils correspondent à de vrais analogues des ellipticines.

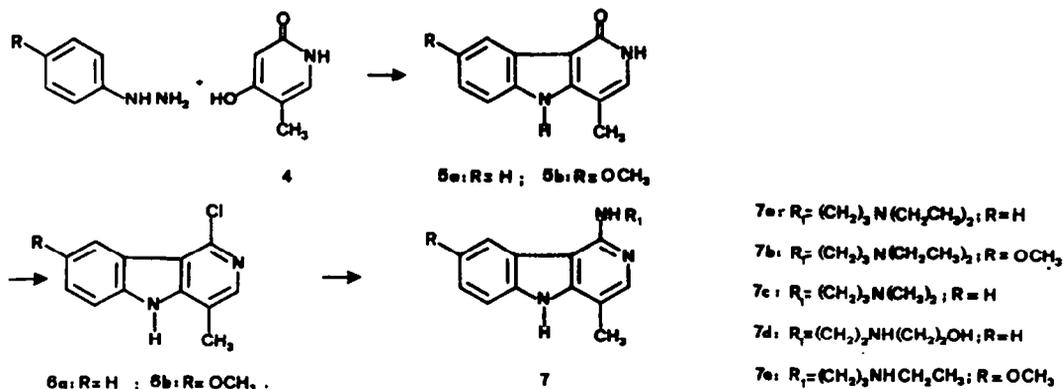
En effet, il est admis que le groupement méthyle en 5 sur les pyrido [4,3-b] carbazoles est très important pour que cette série présente des activités antitumorales et qu'un groupement méthoxy en 9, de même qu'une chaîne polyaminée en 1, augmentent sensiblement l'activité en question (4,9).



C'est la raison pour laquelle, dans le cadre de l'hypothèse de travail exposée dans un article précédent (13), nous nous sommes attachés à préparer les pyrido [4,3-b] indoles 2 qui s'apparentent aux pyrido [4,3-b] carbazoles 1 par déléation d'un cycle benzénique. En dehors de la dimension de la molécule, cela permet de conserver les principales caractéristiques structurales des ellipticines. Ceci était d'autant plus utile que les premiers travaux réalisés dans la série des pyrido [3',4':4,5] pyrrolo [3,2-c] pyridines 3 (13) avaient conduit à des résultats encourageants. Dans ce mémoire, nous décrivons les résultats de nos recherches concernant la mise au point de plusieurs voies d'accès aux composés du type 2.

Dans un travail antérieur, nous avons déjà montré que la phénylhydrazine réagit avec l'hydroxy-4 méthyl-6 1H-pyridone-2 dans le diphenyléther bouillant en donnant directement la méthyl-3-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole one-1 (12). Au départ de l'hydroxy-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 4 dont la synthèse a été mise au point tout récemment (14), la même réaction engendre normalement la méthyl-4-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 5a. La transformation de ce dernier composé au moyen du dichlorure de l'acide phénylphosphonique à 160-165° donnant ensuite le chloro-1 méthyl-4-5H-pyrido [4,3-b] indole 6a, nous l'avons substitué par différentes amines pour former les dérivés attendus 7a, 7c et 7d correspondants (Tableau I).

TABLEAU I



Cependant, en essayant d'appliquer la même réaction au départ de **4** et de la p-méthoxyphénylhydrazine, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, mais sous atmosphère inerte (azote ou argon), la réaction évolue vers la formation d'un mélange complexe dans lequel la méthyl-4-méthoxy-8-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 **5b** est présente seulement à l'état de traces (environ 1 %). En réalité, ce très faible rendement s'explique en partie par la dégradation-oxydation de la méthoxy-4-phénylhydrazine en présence de l'oxygène résiduel dissous dans le diphenyléther et en effectuant la même réaction après dégazage à l'argon à la fois de la solution de la méthoxy-4-phénylhydrazine dans le diphenyléther, et de la suspension du composé **4** dans le même solvant bouillant, nous avons obtenu le composé **5b** avec un rendement d'environ 18 %. Celui-ci reste très inférieur au rendement enregistré avec la phénylhydrazine et, malgré diverses tentatives destinées à l'optimiser, nous n'avons pas réussi à l'améliorer.

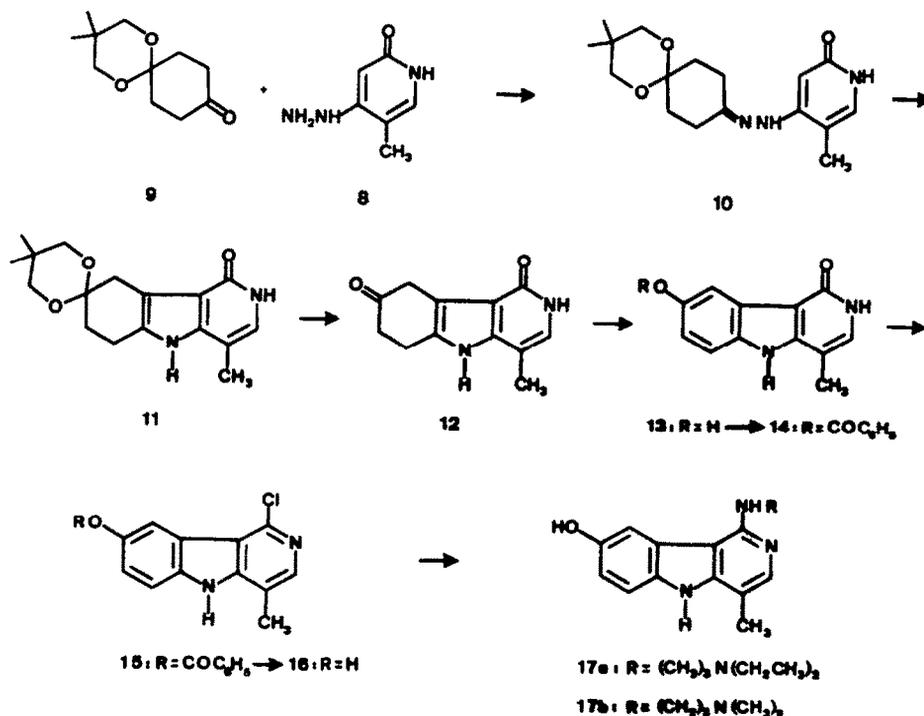
Pour transformer le composé **5b** en chloro-1-méthyl-4-méthoxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole **6b**, nous avons d'abord essayé d'utiliser le dichlorure de l'acide phénylphosphonique à 160-165°, conditions qui s'étaient avérées optimales pour obtenir le dérivé chloré **6a**. Toutefois, au départ du composé **5b**, ce réactif fournit surtout un sous-produit résineux à côté d'environ 10 % du dérivé chloré **6b** et, pour préparer ce dernier, l'oxychlorure de phosphore en excès, à l'ébullition pendant 3 jours, est nettement plus satisfaisant : rendement 76,5 %. Quant à la substitution du chloro-pyrido indole **6b** par la γ -diéthylaminopropylamine, et la δ -éthylaminopropylamine, elle fournit normalement les dérivés aminés correspondants **7b** et **7e** (Tableau I).

La méthode de synthèse résumée par le tableau I donne donc accès aux dérivés des 5H-pyrido [4,3-b] indoles, éventuellement méthoxylés sur leur sommet 8.

Pour obtenir les dérivés hydroxylés en 8, nous aurions donc pu envisager la déméthylation du composé **5b**. Les faibles rendements enregistrés lors de la préparation de ce dernier nous ont toutefois incités à étudier deux autres voies d'accès à ce type de dérivés.

1/ Suivant une réaction déjà décrite pour son analogue méthylé en 6 (15), l'hydroxy-4-méthyl-5H-pyridone-2 **4** (14) réagit avec l'hydrate d'hydrazine en donnant l'hydrazino-pyridone **8** (13). Celle-ci se condense avec la diméthyl-3,3-dioxo-1,5-spiro [5,5] undécane-9-**9** pour former l'hydrazone correspondante **10** et c'est avec un très bon rendement que cette dernière est cyclisée dans le diphenyléther bouillant pour donner l'acétal **11**, puis la tétrahydro-6,7,8,9-méthyl-4-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-dione-1,8 **12** par hydrolyse en milieu chlorhydrique. L'aromatisation de **12**, par déshydrogénation sur charbon palladié, fournit ensuite le dérivé

TABLEAU II



Les résultats complets de l'étude des propriétés antitumorales, ainsi que les relations structure-activité de cette série, seront décrits dans un mémoire ultérieur. A titre indicatif, il est cependant utile de signaler que l'analogie évoquée dans l'introduction de cet article entre les différents dérivés tricycliques préparés et les ellipticines n'est pas seulement formelle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc de Kofler. Les spectres de ^1H rnm ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100, dans les solvants indiqués, et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au Me_4Si .

Méthyl-4-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 5a.

Le mélange formé par l'hydroxy-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 4 (4,1 g) (14), la phénylhydrazine fraîchement rectifiée (9,5 ml) et le diphenyléther (70 ml) est chauffé en éliminant l'eau formée sur appareil Dean Stark. L'excès de phénylhydrazine est distillé et le mélange résultant est maintenu à reflux pendant 2 h et refroidi à la température ambiante. Après addition de 100 ml de toluène, le précipité formé est essoré, lavé au toluène et repris dans 100 ml de dioxanne bouillant, dans lequel il est très peu soluble. Les microcristaux beige-clair ainsi obtenus (5,5 g, 88 %) correspondent au composé 5a partiellement hydraté ; $F > 260^\circ$. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, $0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68,08 ; H, 5,43 ; N, 13,24. Trouvé : C, 68,49 ; H, 5,28 ; N, 13,31. rnm ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 2.32 (s, 3H, CH_3), 7.18 (s élargi, 1H, H-3), 7.19-7.52 (m, 3H, H-6 + H-7 + H-8), 8.08 (q, 1H, H-9), 10.94 (s large, 1H, NH-5), 11.75 (s, 1H, NH-2).

Méthyl-4 méthoxy-8-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 5b.

La réaction est réalisée à partir de la suspension de 2,11 g (16,8 mmoles) de l'hydroxypyridone 4 dans 60 ml de diphenyléther dégazée à l'argon à l'ébullition et de la solution de méthoxy-4 phénylhydrazine (7 g, 50,4 mmoles, séchées sous vide après avoir été libérée de son chlorhydrate) dans 80 ml de diphenyléther, également dégazée à l'argon, mais à la température ambiante, solution qui est additionnée à la suspension précédente bouillante, maintenue sous argon et sous agitation. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 h, refroidi et additionné de 150 ml de Toluène. Le précipité formé est filtré, lavé au Toluène et au pentane, séché et mis en suspension dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium N. Le produit insoluble est filtré puis recristallisé dans le minimum d'éthanol pour donner 660 mg (17,1 %) de microcristaux incolores, $F > 260^\circ$, correspondant au composé 5b partiellement hydraté. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2, 33\text{H}_2\text{O}$: C, 66,68 ; H, 5,41 ; N, 11,97. Trouvé : C, 66,63 ; H, 5,26 ; N, 11,99. rnm ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 2.26 (s, 3H, CH_3 -4), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8,6 \text{ Hz}$, $J_{7-9} = 2,8 \text{ Hz}$), 7.07 (s élargi, 1H, H-3), 7.43 (d, 1H, H-6), 7.65 (d, 1H, H-9), 10.82 (s large, 1H, NH-5), 11.55 (s large, 1H, NH-2).

Chloro-1 méthyl-4-5H-pyrido [4,3-b] indole 6a.

La chloration du composé 5a a d'abord été essayée dans l'oxychlorure de phosphore bouillant, seul ou en présence de pentachlorure de phosphore, avec des temps de chauffage allant de 3 à 15 h. Dans le meilleur des cas, le rendement en composé 6 n'a pas dépassé 20 %. La transformation a donc été réalisée dans les conditions suivantes : le mélange du composé 5a (1,6 g) dans le dichlorure de l'acide phénylphosphonique (120 ml) est chauffé à $160-165^\circ$, sous agitation, pendant 4 h, et l'excès d'agent de chloration est évaporé sous pression réduite (2 mm). Le résidu est repris dans 400 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N chaud, filtré et le filtrat est alcalinisé par l'ammoniaque. Le précipité obtenu, essoré et séché, est recristallisé dans le xylène pour donner des palettes incolores (1,3 g, 81 %), $F > 260^\circ$. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2$: C, 66,52 ; H, 4,19 ; N, 12,93 ; Cl, 16,36. Trouvé : C, 66,26 ; H, 4,18 ; N, 12,91 ; Cl, 16,28. rnm ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 2.55 (s, 3H, CH_3 -4), 7.3-7.73 (m, 3H, H-6 + H-7 + H-8), 8.09 (s large, 1H, H-3), 8.40 (d, 1H, H-9), 12.11 (s large, 1H, NH-5).

Chloro-1 méthyl-4 méthoxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 6b.

Le composé 5b (720 mg) dans l'oxychlorure de phosphore (60 ml) est chauffé à reflux pendant 3 jours et l'excès d'oxychlorure est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 100 ml d'eau bouillante, le mélange est chauffé à l'ébullition pendant 3 min. et filtré. Le filtrat est alcalinisé à froid par l'ammoniaque et le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans l'acetonitrile pour donner 580 mg (76,5 %) de microcristaux jaunes, $F = 243-245^\circ$. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 63,29 ; H, 4,49 ; N, 11,35 ; Cl, 14,37. Trouvé : C, 63,48 ; H, 4,56 ; N, 11,15 ; Cl, 14,64. rnm ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 2.52 (d, 3H, CH_3 -4, $J_{\text{CH}_3-\text{H}-3} = 1\text{Hz}$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.23 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9\text{Hz}$, $J_{7-9} = 2,5\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, H-6), 7.87 (d, 1H, H-9), 8.04 (d, 1H, H-3, $J = 1\text{Hz}$).

N-alkyl (et N,N-dialkyl)-amino-alkylamino-1 méthyl-4-5H-pyrido [4,3-b] indoles 7a, 7b, 7c, 7d et 7e.

Le composé 6 (a ou b, 500 mg) dans l'amine voulue (10 ml) est chauffé au bain d'huile à 170° pendant 48 h (7a), 96 h (7b, 7c et 7e) et 16 h (7d) et l'excès d'amine est évaporé au bain-marie sous pression réduite. Le résidu est repris dans le minimum d'eau (10 ml environ), alcalinisé par une solution de soude

concentrée et soit extrait au chlorure de méthylène (7a, 7b, 7c et 7e), soit abandonné à la température ambiante pendant 72 h (7d). Ce dernier cristallise directement et recristallise dans le toluène. Après évaporation du chlorure de méthylène, 7a, 7b, 7c et 7e sont chromatographiés sur colonne d'alumine, en éluant d'abord avec le chlorure de méthylène pur pour éliminer les traces du dérivé chloré 6a restant, puis avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 98/2. L'évaporation des fractions contenant le produit attendu fournit une huile incristallisable, qui a été transformée en bimaléate dans les cas de 7a, 7b et 7e et un solide qui recristallise dans le toluène dans le cas de 7c.

Bimaléate de 7a : Rdt : 57,2 %, suite à 120° et F = 174-178° avec décomposition. Calc. pour $C_{27}H_{34}N_4O_8$: C, 59,77 ; H, 6,32 ; N, 10,33. Trouvé : C, 59,40 ; H, 6,10 ; N, 10,62. rnm^1H (D_2O) δ : 1.36 (t, 2x3H, CH_3-CH_2), 2.03-2.06 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.35 (d, 3H, CH_3-4), 3.22-3.64 (m, 4x2H, $CH_2CH_3 + CH_2-\gamma + CH_2-\alpha$), 6.17 (s, 4H, $CH=CH$ -maléate), 7.38 (d, 1H, H-3, $J_{H-3-CH_3-4} = 1$ Hz), 7.44-7.59 (m, 3H, H-6 + H-7 + H-8), 7.95 (d, 1H, H-9).

Bimaléate de 7b : Rdt : 62,7 % ; F = 130, se resolidifie et F de nouveau à 176-178°. Calc. pour $C_{28}H_{36}N_4O_9$, H_2O : C, 56,95 ; H, 6,44 ; N, 9,45. Trouvé : C, 56,72 ; H, 6,30 ; N, 9,61. rnm^1H (D_2O) δ : 1.41 (t, 2x3H, CH_3-CH_2), 2.22 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.36 (s, 3H, CH_3-4), 3.38 (m, 6H, 2x2H, $CH_2CH_3 + CH_2-\gamma$), 3.64 (t, 2H, $CH_2-\alpha$), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 6.16 (s, 4H, $CH = CH$ maléate), 7.17 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9$ Hz, $J_{7-9} = 2,3$ Hz), 7.36 (d, 1H, H-6), 7.4 (s large, 1H, H-9), 7.48 (s, 1H, H-3).

7c : Rdt 50 %, F = 163-164°. Calc. pour $C_{17}H_{22}N_4$: C, 72,30 ; H, 7,85 ; N, 19,84. Trouvé : C, 72,18 ; H, 7,76 ; N, 19,77.

Bimaléate de 7c : F = 212-213°. Calc. pour $C_{25}H_{30}N_4O_8$: C, 58,36 ; H, 5,88 ; N, 10,89. Trouvé : C, 58,32 ; H, 5,74 ; N, 10,44. rnm^1H (D_2O) δ : 2.1-2.38 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.47 (s, 3H, CH_3-4), 2.98 (s, 2x3H, $N(CH_3)_2$), 3.3-3.5 (m, 2H, $CH_2-\gamma$), 3.75 (t, 2H, $CH_2-\alpha$), 6.29 (s, 4H, $CH=CH$ -maléate), 7.5-7.8 (m, 4H, H-3 + H-6 + H-7 + H-8), 8.17 (d, 1H, H-9).

7d : Rdt 47 %, suite à 130° et F = 164-166°. Calc. pour $C_{16}H_{20}N_4O$: C, 67,58 ; H, 7,09 ; N, 19,71. Trouvé : C, 67,75 ; H, 7,09 ; N, 19,46. rnm^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.38 (s, 3H, CH_3-4), 2.69 (t, 2H, $NH-CH_2CH_2-OH$), 2.88 (t, 2H, $CH_2-\beta$), 3.51 (t, 2H, $NH-CH_2-CH_2-OH$), 3.61 (t, 2H, $CH_2-\alpha$), 4.45 (s large, 1H, NH ou OH), 6.13 (t, 1H, $NH-1$), 7.16-7.6 (m, 3H, H-6 + H-7 + H-8), 7.76 (s, 1H, H-3), 8.2 (d, 1H, H-9), 11.03 (s large, 1H, $NH-5$).

Bimaléate de 7e : Rdt : 80,8 % ; F = 212-214°. Calc. pour $C_{26}H_{32}N_4O_9$, $O,5H_2O$: C, 56,42 ; H, 5,97 ; N, 10,12. Trouvé : C, 56,47 ; H, 6,01 ; N, 10,02. rnm^1H (D_2O) δ : 1.41 (t, 3H, CH_3-CH_2), 2.2 (m, 2H, $CH_2-\beta$), 2.38 (s, 3H, CH_3-4), 3.2 (m, 4H, $CH_2-CH_3 + CH_2-\gamma$), 3.68 (t, 2H, $CH_2-\alpha$), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 6.2 (s, 4H, $CH = CH$ maléate), 7.31 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 11$ Hz, $J_{7-9} = 2,5$ Hz), 7.37 (d, 1H, H-6), 7.44 (m, 1H, H-9), 7.54 (s, 1H, H-3).

Hydrazone 10 : Le mélange de l'hydrate de l'hydrazino-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 **8** (3,56 g) (¹³) et de la diméthyl-3,3 dioxo-1,5 spiro [5,5] undécaneone-9 **9** (7,92 g. produit commercial Aldrich) dans l'éthanol absolu (200 ml) est chauffé à reflux pendant 2 h 15 et refroidi à la température ambiante. Le solide filtré est lavé à l'éthanol pour donner 9 g de l'hydrazone **10** pure. L'évaporation des eaux mères laisse un résidu solide qui est repris dans 100 ml de dioxanne bouillant, refroidi à l'ambiante, filtré puis recristallisé dans l'éthanol en donnant 1,2 g de **10**. Au total, on obtient donc 90,3 % de microcristaux incolores, F > 260°. Calc. pour $C_{17}H_{25}N_3O_3$: C, 63,92 ; H, 7,89 ; N, 13,16. Trouvé : C, 63,64 ; H, 7,66 ; N, 12,84.

Tétrahydro-6,7,8,9 méthyl-4-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole dione-1,8 **12**.

Le mélange formé par l'hydrazone **10** (2,3 g) dans le diphenyléther (45 ml) est chauffé à reflux sous atmosphère d'argon pendant 40 min et laissé refroidir à la température ambiante. Après addition de 150 ml de xylène, le précipité formé est essoré et lavé au xylène pour donner 2 g de l'intermédiaire **11** brut. L'ensemble de celui-ci est hydrolysé par chauffage à l'ébullition pendant 25 min dans 100 ml d'acide chlorhydrique N, refroidi et alcalinisé par addition de carbonate de potassium. Le solide obtenu est filtré, séché et recristallisé dans le minimum d'éthanol pour donner 1,1 g (70,6 %) de microcristaux incolores correspondants à l'hydrate de **12**, infusible à 260° et se décompose à plus haute température. Calc. pour $C_{12}H_{12}N_2O_2, H_2O$: C, 61,53 ; H, 5,98 ; N, 11,96. Trouvé : C, 61,15 ; H, 5,87 ; N, 11,73. rnm^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.15 (s, 3H, CH_3-4), 2.68 (t, 2H, CH_2-7), 3.06 (t, 2H, CH_2-6), 3.61 (s, 2H, CH_2-9), 6.71 (s large, 1H, H-3), 10.4 (s large, 1H, $NH-5$), 11.23 (s large, 1H, $NH-2$).

Méthyl-4 hydroxy-8-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 **13**.

Méthode A : Le mélange de la cétone précédente **12** (1,37 g) et du charbon palladié à 10 % (1 g) dans le diphenyléther (100 ml) est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 30 min et refroidi à la température ambiante. On ajoute 400 ml d'éthanol, filtre, lave le solide avec 200 ml d'éthanol bouillant et évapore l'éthanol sous pression réduite. Après addition de 150 ml de toluène au diphenyléther résiduel, le précipité obtenu est filtré, séché et repris dans le dioxanne bouillant contenant la quantité suffisante d'éthanol pour le dissoudre. La solution filtrée est concentrée pour éliminer l'éthanol et refroidi pour fournir des microcristaux beige-clair (1,1 g, 81 %), F > 260°. Calc. pour $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67,28 ; H, 4,71 ; N, 13,08. Trouvé : C, 66,89 ; H, 4,74 ; N, 12,84. rnm^1H ($(CD_3)_2SO$) δ : 2.25 (s, 3H, CH_3-4), 6.8 (q, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9$ Hz, $J_{7-9} = 2,3$ Hz), 7.07 (m, 1H, $OH-8$), 7.32 (d, 1H, H-6), 7.56 (d, 1H, H-9), 8.92 (s, 1H, H-3), 10.09 (s large, 1H, $NH-5$), 11.4 (s large, 1H, $NH-2$).

Méthode B : La solution de l'amino-4 méthyl-5-1H-pyridone-2 **18** (¹⁴) (400 mg) et de la p-benzoquinone (348 mg) dans l'acide acétique (50 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Le mélange, jaune au départ, vire au rouge puis se décolore en donnant un précipité incolore qui est filtré et éliminé. Le résidu de l'évaporation de l'acide acétique est chromatographié sur colonne de silice, en éluant avec le mélange CH_2Cl_2

-EtOH 9/1. Les fractions contenant le produit de rf 0,42 sur plaque de silice, avec le mélange CH₂Cl₂-EtOH 8/2 comme solvant d'éluion, sont réunies et évaporées pour donner 39 mg (5,6 %) du composé 13, F > 260°, identique à celui obtenu par la méthode A.

Méthyl-4 benzoyloxy-8-2H,5H-pyrido [4,3-b] indole-one-1 14.

Le composé 13 (4 g) est traité avec de l'anhydride benzoïque en excès (12,6 g) dans la pyridine (100 ml) à reflux pendant 2 h 15 et la pyridine est évaporée. Le résidu est repris dans une solution de bicarbonate de sodium en excès et la phase aqueuse est décantée après 1 h sous agitation. A la fraction insoluble, on ajoute 50 ml d'éthanol, et le précipité obtenu est essoré, lavé à l'éthanol froid et repris dans l'éthanol bouillant (100 ml) pendant 5 min. Le mélange refroidi fournit 4,4 g (74 %) de microcristaux beige-clair, F > 260°. Calc. pour C₁₉H₁₄N₂O₃ : C, 71,69 ; H, 4,43 ; N, 8,80. Trouvé : C, 71,32 ; H, 4,39 ; N, 8,81. $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 2.31 (s,3H,CH₃-4), 7.16 (s,1H,H-3), 7.24 (q,1H,H-7, J₇₋₆ = 8,5 Hz, J₇₋₉ = 1,8 Hz), 7.6 (d,1H,H-6), 7.73 (m,3H de C₆H₅), 7.96 (d,1H,H-9), 8.23 (m,2H de C₆H₅), 10.96 (s large,1H,NH-2), 11.92 (s large,1H,NH-5).

Chloro-1 méthyl-4 benzoyloxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 15.

Le mélange de la pyridoinolone 14 (3 g) dans l'oxychlorure de phosphore (250 ml) est chauffé à reflux pendant 70 h et l'excès d'oxychlorure est évaporé sous pression réduite. A l'huile résiduelle, on ajoute 300 ml d'eau, chauffe à l'ébullition sous agitation et le mélange est neutralisé à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium. Le précipité formé est filtré, séché et chromatographié sur colonne de silice.

a/ En éluant d'abord avec l'acétate d'éthyle pur, on obtient une fraction principale dont l'évaporation fournit un solide qui recristallise dans le toluène en donnant 2,4 g (75 %) de paillettes jaune-pale, correspondant au dérivé chloré 15 pur, F = 227-228°. Calc. pour C₁₉H₁₃ClN₂O₂ : C, 67,76 ; H, 3,89 ; N, 8,32 ; Cl, 10,53. Trouvé : C, 67,83 ; H, 4,08 ; N, 7,84 ; Cl, 11,03. $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 2.48 (s,3H,CH₃-4), 7.47-7.82 (m,6H,H-6 + H-7 + H-9 + 3H de C₆H₅), 8.13-8.29 (m,3H,H-3 + 2H de C₆H₅), 12.1 (s large,1H,NH-5).

b/ En poursuivant l'éluion avec le mélange acétate d'éthyle-éthanol 4/1, on récupère ensuite 350 mg (11,6 %) du composé 14 inchangé.

Chloro-1 méthyl-4 hydroxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 16.

Le mélange du composé précédent 15 (1,15 g) dans le méthanol saturé par l'ammoniac (100 ml) est agité à la température ambiante pendant 18 h et évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'eau et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau, séché, chromatographié sur colonne de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle pur. Après évaporation, le dérivé chloré 16 recristallise dans le xylène pour donner des microcristaux jaune-pale (750 mg, 80,4 %), qui se subliment au dessus de 265°. Calc. pour C₁₂H₉ClN₂O : C, 61,95 ; H, 3,90 ; N, 12,04 ; Cl, 15,24. Trouvé : C, 62,01 ; H, 3,83 ; N, 11,97 ; Cl, 14,97. $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 2.52 (d,3H,CH₃-4), 7.08 (q,1H,H-7, J₇₋₆ = 9 Hz, J₇₋₉ = 2,4 Hz), 7.49 (d,1H,H-6), 7.78 (d,1H,H-9), 8.02 (d,1H,H-3, J_{H-3}-CH₃-4 = 1,2 Hz), 9.26 (s large,1H,OH), 11.8 (s large,1H,NH-5).

(γ -diéthylamino)-propylamino-1 méthyl-4 hydroxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 17a.

La γ -diéthylamino-propylamine (15 ml) contenant le dérivé chloré 16 (800 mg) est chauffée au bain d'huile à 170° pendant 18 h et l'excès d'amine est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène dans lequel le produit paraît peu soluble et le nouveau résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur colonne d'alumine (35 x 2,2 cm) en éluant avec le chlorure de méthylène pur (300 ml), avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 95-5 v/v (400 ml) puis enfin avec le même mélange, en proportion 9/1 v/v (300 ml). L'évaporation de cette dernière fraction laisse un produit qui est dissout dans l'acétone (50 ml) et versé dans une solution d'acide maléique (1 g) dans 50 ml d'acétone bouillante. Le précipité formé est essoré, agité en suspension dans 50 ml de méthyléthylcétone pendant 48 h, essoré et séché pour donner 740 mg (41 %) de microcristaux jaunâtres correspondants au bimaléate du composé 17a, hydraté avec une molécule d'eau. Il suinte à 170° et F à 200° avec décomposition. Calc. pour C₂₇H₃₄N₄O₉H₂O : C, 56,24 ; H, 6,29 ; N, 9,72. Trouvé : C, 56,21 ; H, 6,27 ; N, 9,74.

Base libre : recristallise dans le toluène en donnant des microcristaux jaune pale qui suintent à 110° et F = 125°. Calc. pour C₁₉H₂₆N₄O, 0,5 H₂O : C, 68,06 ; H, 8,06 ; N, 16,72. Trouvé : C, 68,09 ; H, 8,14 ; N, 16,55. $\text{rmn } ^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 1.0 (t,2x3H,CH₃-CH₂), 1.80 (m,2H,CH₂- θ), 2.30 (s,3H,CH₃-4), 2.4-2.69 (m,6H,CH₂-CH₃ + CH₂- γ), 3.55 (q,2H,CH₂- α), 6.22 (t,1H,NH-1), 6.87 (q,1H,H-7, J₇₋₆ = 8,5 Hz, J₇₋₉ = 2,2 Hz), 7.31 (d,1H,H-6), 7.52 (d,1H,H-9), 7.66 (s,1H,H-3), 8.82 (s large,1H,OH-8), 11.05 (s,1H,NH-5).

(γ -diméthylamino)propylamino-1 méthyl-4 hydroxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 17b.

La réaction est réalisée comme dans le cas précédent au départ du dérivé chloré 15 (800 mg) et de la γ -diméthylaminopropylamine (15 ml), en chauffant le mélange au bain d'huile à 150° (température de reflux) jusqu'à disparition totale (contrôle CCM sur plaque d'alumine en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 8/2) du composé de départ 15 et de son dérivé 16 formé intermédiairement, soit 14 jours. L'amine en excès est évaporée, le résidu est repris dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène en ajoutant de l'éthanol pour faciliter l'extraction. Après évaporation, le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-éthanol 9/1 pour éliminer le maximum d'impuretés, puis avec le même mélange en proportions 7/3 v/v pour récupérer le composé 17b. L'évaporation de l'éluat contenant le composé 17b fournit un solide qui recristallise dans le toluène en donnant des microcristaux beiges (280 mg, 39,5 %), F = 235-245°, avec décomposition. Calc. pour C₁₇H₂₂N₄O : C, 68,43 ; H, 7,43 ; N, 18,78. Trouvé : C,

68,42 ; H, 7,51 ; N, 18,54. $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 1.83 (m, 2H, CH₂- ρ), 2.26 (s, 2x3H, N(CH₃)₂), 2.33 (s, 3H, CH₃-4), 2.38-2.57 (m, 2H, CH₂- γ), 3.59 (m, 2H, CH₂- α), 6.44 (t, 1H, NH-1), 6.90 (d, 1H, H-7, J₇₋₆ = 8.5 Hz, J₇₋₉ = 2 Hz), 7.33 (d, 1H, H-6), 7.52 (d, 1H, H-9), 7.68 (d, 1H, H-3, J_{H-3, CH₃-4} = 1 Hz), 8.82 (s large, 1H, OH-8), 11.06 (s large, 1H, NH-5).

Chloro-1 diméthyl-4,5 méthoxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 18.

Dans un ballon de 100 ml protégé de l'humidité par une garde à chlorure de calcium, le composé 16 (500 mg, 2,15 mmoles) est dissout dans le DMF sec (20 ml) et à la solution refroidie à -10° et agitée, le carbonate de potassium anhydre (1,5 g, 10,7 mmoles) puis l'iodure de méthyle (0,32 ml, 2,58 mmoles) sont ajoutés successivement à 10 min. d'intervalle. Le mélange est agité à la même température pendant 3h et on additionne de nouveau 1,5 g de carbonate de potassium et 0,32 ml d'iodure de méthyle. Après 3h supplémentaires à -10°, le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante pendant 15h puis évaporé à sec, sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau (50 ml), acidifié avec précaution par l'acide chlorhydrique à froid puis neutralisé par l'ammoniaque. Le solide formé est essoré, séché et recristallisé dans le cyclohexane pour donner 320 mg (57 %) de fines aiguilles incolores, F = 173-176°. Calc. pour C₁₄H₁₃ClN₂O : C, 64,49 ; H, 5,03 ; N, 10,74 ; Cl, 13,60. Trouvé : C, 64,45 ; H, 5,29 ; N, 10,58 ; Cl, 13,31. $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 2.28 (d, 3H, CH₃-4, J_{CH₃-H-3} = 1Hz), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 3H, NCH₃), 7.29 (q, 1H, H-7, J₇₋₆ = 8,9Hz, J₇₋₉ = 2,5Hz), 7.70 (d, 1H, H-6), 7.91 (d, 1H, H-9), 8 (d, 1H, H-3).

Chloro-1 diméthyl-4,5 benzoyloxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 20.

La réaction est effectuée à partir du composé 15 (1 g, 3 mmoles) dans le DMF (20 ml) et en présence de carbonate de potassium (2,13 g, 15 mmoles) en ajoutant l'iodure de méthyle (0,37 ml, 6 mmoles) à 0° et en laissant le mélange réactionnel sous agitation, à la même température pendant 1 h puis une nuit à l'ambiante. Après un traitement identique à celui décrit pour le cas précédent, le solide obtenu recristallise dans l'acétate d'éthyle en donnant 810 mg (77 %) de microcristaux incolores, F = 246-248°. Calc. pour C₂₀H₁₅ClN₂O₂ : C, 68,48 ; H, 4,31 ; N, 7,98 ; Cl, 10,11. Trouvé : C, 68,23 ; H, 4,31 ; N, 8,08 ; Cl, 10,25.

Chloro-1 diméthyl-4,5 hydroxy-8-5H-pyrido [4,3-b] indole 21.

Le composé précédent (3,1 g, 8,8 mmoles) est chauffé à reflux dans le mélange de méthanol saturé par l'ammoniac (300 ml) et d'ammoniaque à 28 % (50 ml) pendant 24 h. Après évaporation à sec sous pression réduite, le solide résiduel est agité pendant 1 h en suspension dans 50 ml d'eau, essoré, séché et recristallisé dans le dioxane pour donner 1,6 g (73,4 %) de microcristaux incolores, F > 260°. Calc. pour C₁₃H₁₁ClN₂O : C, 63,29 ; H, 4,49 ; N, 11,35 ; Cl, 14,37. Trouvé : C, 63,48 ; H, 4,52 ; N, 11,35 ; Cl, 13,92. $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 2.76 (d, 3H, CH₃-4, J_{CH₃-H-3} = 1Hz), 4.10 (s, 3H, N-CH₃), 7.12 (q, 1H, H-7, J₇₋₆ = 9Hz, J₇₋₉ = 2,4Hz), 7.58 (d, 1H, H-6), 7.84 (d, 1H, H-9), 7.96 (d, 1H, H-3), 9.34 (s, 1H, OH).

γ -dialkylaminopropylamino-1 diméthyl-4,5-5H-pyrido [4,3-b] indoles 19, 22 et 23.

Le chloro-1 pyridoindole 18 ou 21 (800 mg) est chauffé dans un excès de l'amine voulue (15 ml) à 170° pendant 44 h (19) et 72 h (22) ou au bain d'huile à 150° pendant 14 jours (23). L'excès d'amine est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris dans 50 ml d'eau.

Dans le cas du composé 19, le mélange est alcalinisé par addition de 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N et le solide formé est filtré, séché et recristallisé dans l'hexane en donnant des microcristaux incolores.

En ce qui concerne le dérivé 22, le mélange est alcalinisé par l'ammoniaque, extrait au chlorure de méthylène dans lequel le produit est peu soluble et le résidu de l'évaporation de ce dernier est repris dans 50 ml de toluène. Le solide obtenu est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle en présence de charbon actif pour donner des microcristaux crèmes.

Quant au produit 23, il cristallise directement par addition d'ammoniaque et le solide, filtré et séché, est recristallisé dans l'acétate d'éthyle en microcristaux beige-chair.

19 : Rdt : 85,5 % ; F = 107-109. Calc. pour C₂₁H₃₀N₄O : C, 71,15 ; H, 8,53 ; N, 15,81. Trouvé : C, 70,96 ; H, 8,64 ; N, 15,57. $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 0.99 (t, 2x3H, (CH₃-CH₂)₂), 1.81 (m, 2H, CH₂- ρ), 2.50-2.54 (m, 3x2H, (CH₂-CH₃)₂ + CH₂- γ), 2.62 (d, 3H, CH₃-4, J_{CH₃-H-3} = 0,7Hz), 3.60 (m, 2H, CH₂- α), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, NCH₃), 6.35 (t, 1H, NH), 7.09 (q, 1H, H-7, J₇₋₆ = 9Hz, J₇₋₉ = 2,3Hz), 7.52 (d, 1H, H-6), 7.69 (d, 1H, H-3), 7.74 (d, 1H, H-9).

Bimaléate de 19 : F = 275-276°. Calc. pour C₂₉H₃₈N₄O₉ : C, 59,37 ; H, 6,53 ; N, 9,55. Trouvé : C, 59,20 ; H, 6,59 ; N, 9,53.

22 : Rdt : 49 % ; F = 187-189°. Calc. pour C₂₀H₂₈N₄O : C, 70,55 ; H, 8,29 ; N, 16,46. Trouvé : C, 70,30 ; H, 8,21 ; N, 16,17 ; $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 1.0 (t, 2x3H, (CH₃-CH₂)₂), 1.81 (m, 2H, CH₂- ρ), 2.52-2.57 (m, 3x2H, (CH₂-CH₃)₂ + CH₂- γ), 2.60 (s, 3H, CH₃-4), 3.58 (q, 2H, CH₂- α), 4.02 (s, 3H, NCH₃), 6.28 (m, 1H, NH-1), 6.95 (q, 1H, H-7, J₇₋₆ = 8,7Hz, J₇₋₉ = 2,2Hz), 7.40 (d, 1H, H-6), 7.56 (d, 1H, H-9), 7.66 (d, 1H, H-3, J_{H-3, CH₃-4} = 0,7Hz), 8.92 (s large, 1H, OH).

Bimaléate de 22 : F = 176-178°. Calc. pour C₂₀H₂₈N₄O₉ : C, 58,73 ; H, 6,34 ; N, 9,79. Trouvé : C, 58,51 ; H, 6,61 ; N, 9,84.

23 : Rdt : 50,5 %, sublime avec décomposition au dessus de 260°. Calc. pour C₁₈H₂₂N₄O : C, 69,20 ; H, 7,75 ; N, 17,94. Trouvé : C, 69,17 ; H, 7,79 ; N, 17,65. $\text{rnm}^1\text{H} ((\text{CD}_3)_2\text{SO}) \delta$: 1.83 (m, 2H, CH₂- ρ), 2.25 (s, 2x3H, N(CH₃)₂), 2.45 (m, 2H, CH₂- γ), 2.61 (s, 3H, CH₃-4), 3.6 (m, 2H, CH₂- α), 4.02 (s, 3H, NCH₃), 6.51

(s,1H,NH), 6.97 (q,1H,H-7,J₇₋₆=8,8Hz,J₇₋₉=2,4Hz), 7.41 (d,1H,H-6), 7.54 (d,1H,H-9), 7.67 (s,1H,H-3), 8.94 (s large,1H,OH).

Bimaléate de 23 : F = 208-210°. Calc. pour C₁₈H₂₄N₄O, C₈H₈O₈, 1/2 H₂O : C, 56,42; H, 5,96 ; N, 10,12. Trouvé : C, 56,52 ; H, 6,15 ; N, 10, 53.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. L.K. Dalton, S. Demerac, B.C. Elmes, J.W. Loder, J.M. Swan et T. Tetei. *Aust. J. Chem.*, **20**, 2715 (1967).
2. a/ M. Sainsbury, *Synthesis*, p. 437 (1977). b/ G.W. Gribble et M.G. Saulnier, *Heterocycle*, **23**, 1277 (1985).
3. M.J.E. Hewlins, A.M. Oliveira-Campos et P.V.R. Shannon. *Synthesis*, p. 289 (1984).
4. G. Mathé, M. Hayat, F. De Vassal, M. Schwarzenberg, M. Sneider, J.R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld. *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.*, **15**, 541 (1970).
5. J.B. Le Pecq, N. Dat Xuong, c. Gosse et C. Paoletti. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 5078 (1974).
6. J.B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat Xuong et C. Paoletti. *C.R. Acad. Sci. Paris*, **281D**, 1365 (1975).
7. C. Paoletti, J.B. Le Pecq, N. Dat Xuong, P. Juret, H. Garnier, J.L. Amiel et J. Rouesse. *Rec. Results Canc. 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. R.A. Abramovitch et I.D. Spenser. Dans "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky, A.J. Boulton et J.M. Lagowski Eds., Academic Press, New York-London, Vol. **3**, 79 (1964).
12. C. Ducrocq, A. Civier, J. André-Louisfert et E. Bisagni. *J. Het. Chem.*, **12**, 963 (1975).
13. a/ E. Bisagni et C.H. Nguyen. *Tetrahedron*, **42**, 2311 (1986). b/ C.H. Nguyen et E. Bisagni. *Tetrahedron*, **42**, 2303 (1986). c/ C.H. Nguyen, E. Bisagni, O. Pepin, A. Pierré et P. de Cointet. *J. Med. Chem.* (soumis pour publication).
14. Nguyen Chi Hung et E. Bisagni. *Synthesis*, p. 766 (1984).
15. E. Bisagni, C. Ducrocq et A. Civier. *Tetrahedron*, **32**, 1383 (1976).
16. J.L. Bernier et J.M. Henichart. *J. Org. Chem.*, **46**, 4197 (1981).