

# SYNTHESE DE DERIVÉS DE PYRROLO[1,2-*b*]PYRIDAZINE GREFFÉS SUR LA *N*-ACYLPHENOTHIAZINE

## SYNTHESIS OF PYRROLO[1,2-*b*]PYRIDAZINE DERIVATIVES ENGRAFTED ON *N*-ACYLPHENOTHIAZINE

Elena BĂCU,<sup>a\*</sup> Dalila BELEI,<sup>a</sup> Axel COUTURE<sup>b</sup> et Pierre GRANDCLAUDON<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Département de Chimie Organique et Biochimie, Faculté de Chimie,  
Université "Al. I. Cuza" Iasi, 11 Bd Carol I, Iasi-700506, Roumanie

<sup>b</sup>UMR 8009 "COM", Laboratoire de Chimie Organique Physique, Bâtiment C3 (2),  
Université des Sciences et Technologies de Lille 1 F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France

Reçu le 28 decembre, 2005

Divers dérivés saturés et insaturés de pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine greffés sur la *N*-acylphénothiazine 5-7, 9, 10 ont été synthétisés par cycloaddition entre le *N*-carbamylméthylure 4 obtenu à partir du sel de pyridazinium correspondant 3 et des dipolarophiles oléfiniques ou acétyléniques. L'intermédiaire ylurique 4 peut également s'inactiver par le biais de réactions de cycloaddition [3+3] dipolaires pour conduire à des dimères polyazacycliques 11 et 12.

A variety of saturated and unsaturated pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine derivatives of *N*-acylphenothiazine 5-7, 9, 10 has been efficiently synthesized by cyclocondensation of olefinic or acetylenic dipolarophiles with azomethine ylide 4 derived from pyridazinium salt 3 linked to *N*-acetylphenothiazine. The inactivation of the intermediate ylide 4 through [3+3] dipolar cycloaddition reaction delivered the polyazacyclic dimers 11 and 12.

### INTRODUCTION

Les découvertes portant sur les propriétés de composés de la classe des phénothiazines<sup>1,2</sup> et réalisées il y a plus d'une cinquantaine d'années ont catalysé les recherches sur la synthèse et l'étude des propriétés pharmacologiques exceptionnelles de certains dérivés dont l'azote thiazinique est substitué par une chaîne carbonée intégrant un deuxième atome d'azote.<sup>3-5</sup> C'est ainsi qu'un grand nombre de dérivés phénothiaziniques présentant des propriétés pharmacologiques variées sont amenés à jouer un rôle important en chimiothérapie. Des propriétés antihistaminique, tranquillisantes et spasmolytiques,<sup>6-8</sup> anticonvulsivantes,<sup>9</sup> antibactériennes,<sup>10-12</sup> anti-inflammatoires<sup>13</sup> ont notamment été mises en évidence et, plus récemment, des études *in vitro* ont révélé que certains dérivés de la phénothiazine étaient dotés de propriétés antitumorales.<sup>8, 14-16</sup>

Dans le cadre de nos travaux engagés sur la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine<sup>17-21</sup> et sur l'étude de leurs propriétés,<sup>22-24</sup> notre intérêt s'est tourné vers la création de différents modèles structuraux intégrant un motif phénothiazine relié par une chaîne carbonée de longueur variable à un large éventail d'hétérocycles azotés.

Les résultats obtenus nous ont encouragés à explorer de nouveaux modèles, notamment des molécules hybrides de type phénothiazine-pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine, en s'appuyant sur le fait reconnu qu'un certain

\* Auteur pour correspondance: Tel: 0040 232 201347; Fax: 0040 232 201313; E-mail: elena@uaic.ro

nombre de dérivés de la pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine présentent des activités biologiques.<sup>25-27</sup> Nous espérons de ces nouveaux assemblages de type phénothiazine-pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine d'éventuelles synergies favorables à partir des propriétés pharmacodynamiques des différents constituants.

## RÉSULTATS

La cycloaddition dipolaire [1,3] représente l'une des méthodes les plus efficaces pour construire des dérivés de type pyrrolo-pyridazine. Il est bien connu que les *N*-ylures hétéroaromatiques peuvent réagir comme des dipoles-1,3 avec des dipolarophiles oléfiniques et acétyléniques et il a été largement démontré que les réactions de cycloaddition [3+2] dipolaires entre *N*-carbamylméthylures et dipolarophiles sont hautement régiosélectives et contrôlées par des facteurs électroniques et stériques.<sup>28-33</sup>

L'ylure **4**, obtenu à partir du sel d'imonium quaternaire formé à partir de la pyridazine, intègre l'essentiel du squelette des hybrides ciblés. Il est facilement accessible, à partir de la phénothiazine, par un procédé en 3 étapes (Schéma 1).

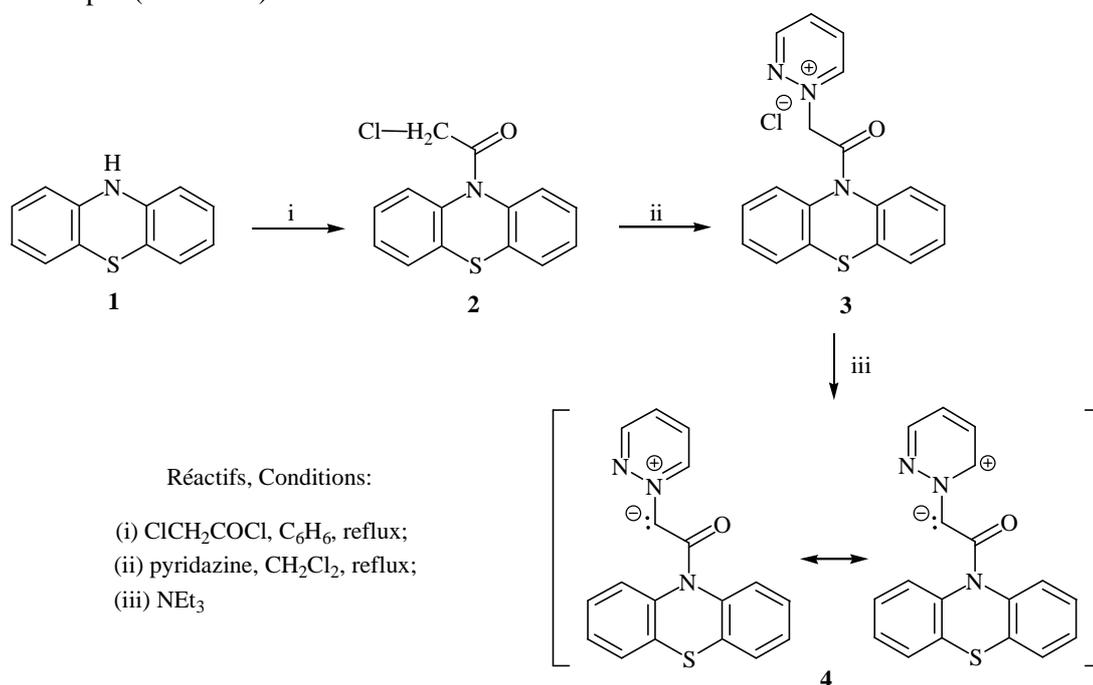


Schéma 1

Dans un premier temps une chaîne de deux atomes de carbone, fonctionnalisée à son extrémité, est fixée sur l'azote de la phénothiazine **1** par condensation avec le chlorure de chloroacétyle.<sup>21</sup> La *N*-(chloroacetyl)phénothiazine **2** obtenue est traitée par la pyridazine en solution dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à reflux pour conduire au sel d'imonium **3** résultant de l'alkylation de l'un des azotes hétérocycliques. L'ylure **4** est finalement obtenu par traitement du sel **3** avec de la triéthylamine. Il est immédiatement condensé avec divers dipolarophiles selon différentes conditions expérimentales présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1

	Dipolarophiles	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conditions expérimentales	Cycloadduit (Rdt %)
1	R <sup>1</sup> - CH=CH- R <sup>2</sup>	H	CN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 3h	<b>5</b> (87%)
2		COOMe	COOMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 3h	<b>6</b> (54%)
3		- CO- N(Ph)- CO-		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 3h	<b>7</b> (65%)
4	R <sup>1</sup> - C=C- R <sup>2</sup>	COOMe	COOMe	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 7h, CoPy <sub>4</sub> (CrO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> /DMF	<b>9</b> (63%)
5		H	COOEt	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /DMSO, 1:5, reflux, 14h	<b>10</b> (79%)

La mise en réaction de l'ylure **4**, généré in situ, avec un dipolarophile éthylénique monosubstitué (acrylonitrile), disubstitué acyclique (fumarate de méthyle) ou cyclique (*N*-phénylmaléimide) conduit aux adduits cycliques totalement saturés **5-7** avec formation d'une structure tétrahydropyrrolopyridazine<sup>28,34</sup> reliée à l'azote de la phénothiazine (Schéma 2). Dans les réactions d'ylure avec le fumarate de méthyle et le *N*-phénylmaléimide les cycloadditions sont *cis*-stéréospécifiques. Les condensations réalisées à partir de l'ylure **4** ont conduit respectivement à la formation de l'adduit cyclique **6** sous forme d'isomère *trans* et à l'adduit **7** qui présente une structure *endo*, thermodynamiquement la plus stable.

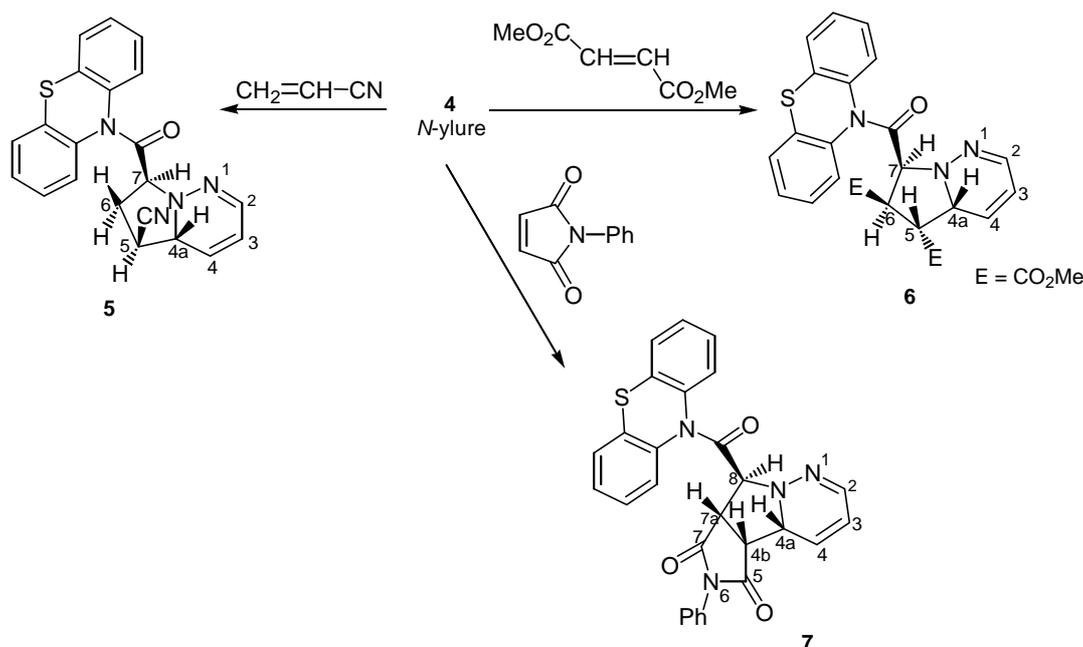


Schéma 2

Dans les réactions de cycloaddition [3+2] dipolaires entre les ylures de cycloimonium et les dipolarophiles acétyléniques, les produits partiellement insaturés initialement formés sont rarement isolés, une isomérisation ou une oxydation se produisant souvent en cours de réaction.<sup>21,28,31</sup> C'est pourquoi nous avons choisi de réaliser les condensations de l'ylure **4** avec les dipolarophiles acétyléniques en conditions oxydantes (Schéma 3, Tableau 1).

En effet, le traitement de l'ylure **4** par de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD), alcyne disubstitué, dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à reflux, conduit à un mélange de divers produits (un adduit primaire **8a** qui s'isomérisse en système partiellement insaturé **8b** et s'oxyde en produit aromatique **9**), identifiés par chromatographie en couche mince (CCM) et extrêmement difficiles à séparer. Pour supprimer cet inconvénient nous avons réalisé une oxydation totale des produits de réaction avec CoPy<sub>4</sub>(HCrO<sub>4</sub>)<sub>2</sub><sup>35-37</sup> dans le DMF à reflux pour obtenir exclusivement le produit totalement insaturé **9**. Le même ylure **4** mis en réaction avec le propiolate d'éthyle, alcyne monosubstitué, dans un mélange benzène-diméthylsulfoxyde (DMSO) porté à reflux et pouvant agir comme milieu oxydant, conduit à la formation du produit de cycloaddition insaturé **10**.

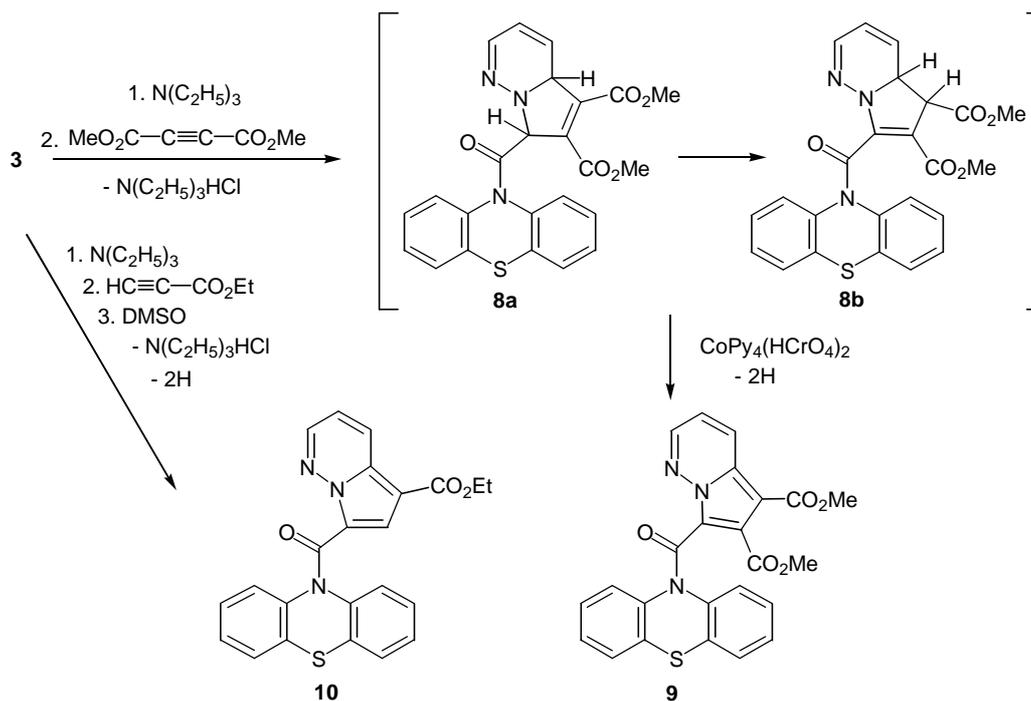


Schéma 3

La formation de l'ylure **4** est généralement réalisée à température ambiante et provoque l'apparition d'une impureté que nous avons supposé provenir d'une réaction de dimérisation de l'ylure par cycloaddition [3+3] dipolaire. Il est effectivement connu que les ylures de pyridazinium<sup>28</sup> ou de phthalazinium<sup>38</sup> peuvent s'inactiver par dimérisation. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une réaction de cycloaddition [3+3] dipolaire de l'ylure **4**, obtenu *in situ* à partir du sel de pyridazinium **3** en présence de triéthylamine, par mise à reflux du solvant ( $CHCl_3$ ). Le produit **11** obtenu correspond à un dérivé de dipyridazine-tétrahydropyrazine. La même réaction, conduite en présence de DMSO à reflux agissant comme oxydant, a conduit au produit déshydrogéné **12** (Schéma 4). Les nouveaux produits obtenus par dimérisation, **11** et **12** respectivement, ont été caractérisés par les spectres IR,  $^1H$ -RMN et leurs spectres de masse.

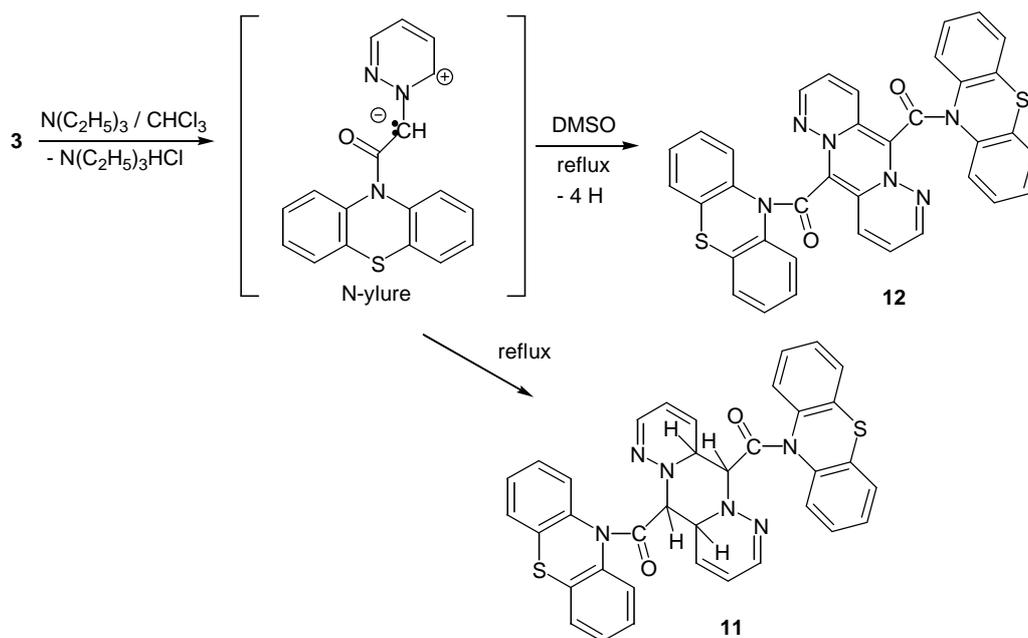


Schéma 4

## DISCUSSION

Les structures des nouveaux produits: sel **3** et dérivés de type phénothiazine-pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine **5-7**, **9** et **10**, ont été établies par analyses chimiques et spectrales (IR, RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , SM).

Dans le spectre IR des adduits les signaux les plus importants correspondent aux absorptions intenses des groupes C=O d'amide et C=O d'ester. La bande d'absorption du groupe C=O d'amide du sel **3** se situe, quant à elle, à  $1680\text{ cm}^{-1}$ .

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  du sel **3** présente deux singulets à  $\delta = 5,51$  et  $\delta = 6,33$  ppm, respectivement, correspondant au groupe  $\text{CH}_2$  suivis par un multiplet à  $\delta = 7,23-7,53$  ppm intégrant pour les 8H aromatiques de la phénothiazine puis par les signaux des protons du squelette pyridazine à  $\delta = 8,45-8,50$  ppm ( $\text{H}_5$ , multiplet),  $\delta = 8,55-8,60$  ppm ( $\text{H}_4$ , multiplet) et respectivement à  $\delta = 9,41$  et  $\delta = 9,71$  ppm (deux doublets pour  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_6$ ). Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  met en relief l'atome de carbone quaternaire (C=O amide) à  $\delta = 164,9$  ppm à côté des autres atomes de carbone.

Pour le cycloadduit **5**, l'attribution des signaux pour les protons s'est appuyée sur des spectres de RMN de corrélation C-H et un diagramme Cosy-2D. Dans les spectres de RMN  $^1\text{H}$  des cycloadduits **5-7** les protons du squelette pyridazine apparaissent à des déplacements chimiques nettement plus bas ( $\delta = 5,88-6,84$  ppm) que les protons correspondants du sel **3** ( $\delta = 8,45-9,71$  ppm).

Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  confirment également les structures proposées pour les adduits **5-7**. L'adduit **5** présente des pics correspondant aux groupements suivants:  $\delta_{\text{COamide}} = 170,2$  ppm,  $\delta_{\text{CN}} = 120,1$  ppm,  $\delta_{\text{CHadduit}} = 30,8-64,7$  ppm. Les informations principales concernant le produit **6** sont fournies par les déplacements chimiques des atomes de carbone des groupements carboxyliques ( $\delta_{\text{COamide}} = 169,2$  ppm,  $\delta_{\text{COesters}} = 170,5$  et  $171,2$  ppm), des groupes méthyles de la fonction ester ( $\delta = 51,1$  et  $52,4$  ppm) et du squelette pyrrolidine ( $\delta_{\text{CH}} = 46,4, 52,4, 58,1, 68,0$  ppm). Le produit **7** est caractérisé en RMN  $^{13}\text{C}$  par les déplacements caractéristiques des atomes de carbone du cycle saturé  $\text{C}_{4a}$ ,  $\text{C}_{4b}$ ,  $\text{C}_{7a}$  et  $\text{C}_8$  correspondant respectivement aux valeurs  $\delta_{\text{CH}} = 47,1, 50,7, 56,3, 70,3$  ppm accompagnés de ceux des carbones des groupes amides:  $\delta_{\text{CO}} = 167,5, 174,3$  et  $175,5$  ppm.

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  des produits **9** et **10** confirment leur structure aromatique notamment par l'absence de signaux correspondant à des protons aliphatiques et l'apparition de signaux pour les protons aromatiques du squelette pyrrolopyridazine voisinant ceux attribuables aux protons de la phénothiazine. Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  présentent tous les carbones des structures proposées.

Les nouveaux produits obtenus par dimérisation, **11** et **12** respectivement, ont été caractérisés par leurs spectres IR, RMN  $^1\text{H}$  et leurs spectres de masse (méthodes EI, ESI). Les données les plus marquantes en faveur d'une structure de type **11** sont les suivantes: dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ , deux signaux à  $\delta = 3,75$  ppm ( $\text{CH}_{3,6}$ -piperazine) et à  $\delta = 4,54$  ppm ( $\text{CH}_{2,5}$ -piperazine) sont en faveur d'une structure de type dipyridazine-tétrahydropyrazine; ils sont accompagnés d'un multiplet large pour les protons aromatiques à  $\delta = 6,80-8,10$  ppm ( $16\text{H}_{\text{pheno}} + 6\text{H}_{\text{pyrid}}$ ). En revanche, pour le produit **12** l'absence de signaux entre  $2,50-6,90$  ppm indique une structure déshydrogénée confirmée par la présence dans les spectres de masse de l'ion moléculaire à 635 ( $\text{M}^+ + 1$ ) accompagné des pics à 198 (100%), 410 (8%), 320 (30%), 212 (27%).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker-AM 300 ou Bruker DRX 400, en utilisant comme solvants deutérés le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ), avec le TMS comme standard interne, ou le diméthylsulfoxyde (DMSO-*d*6); déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été enregistrés sur les spectromètres Vestec 2001 (EI 70eV) et Micromass Quattro II (ESI-Q-Q) et les spectres IR sur un appareil TF-IR 660+JASCO ou Perkin-Elmer 880. Les analyses élémentaires C, H, N ont été réalisées sur un appareil Carlo-Erba CHNS-11110. Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil MEL-TEMP II et ne sont pas corrigés.

La *N*-(chloroacétyl)phénothiazine **2** a été préparée selon un protocole décrit précédemment.<sup>21</sup>

### Chlorure de 1-[2-oxo-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)éthyl]pyridazinium (**3**)

Une solution de *N*-(chloroacétyl)phénothiazine **2** (2,75 g, 10 mmol) et de pyridazine (1,5 mL, 19 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) est portée à reflux pendant 4 h jusqu'à apparition d'un produit insoluble. Après refroidissement et filtration, le produit est lavé avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et recristallisé dans un mélange éthanol-acétone (7:4); cristaux crème, 2,8 g (85%); F = 250-252 °C. Analyse: C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS (355,5), calc.%: C, 60,76; H, 3,97; N, 11,81; tr.%: C, 61,04; H, 3,85; N, 11,95; v<sub>max</sub>. (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1680(CO); δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 1:1) 5,51 et 6,33 (2H, 2 × s, CH<sub>2</sub>), 7,23-7,72 (8H, m, H<sub>pheno</sub>), 8,45-8,50 (1H, m, H<sub>5-pyrid</sub>), 8,55-8,60 (1H, m, H<sub>4-pyrid</sub>), 9,41(1H, d, J = 4,0 Hz, H<sub>3-pyrid</sub>), 9,71 (1H, d, J = 5,8 Hz, H<sub>6-pyrid</sub>); δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 1:1) 66,6 (CH<sub>2</sub>), 127,4-132,6 (m, C<sub>pheno</sub> et CH<sub>pheno</sub>), 137,0 (CH<sub>5-pyrid</sub>), 138,6 (CH<sub>4-pyrid</sub>), 152,9 (CH<sub>3-pyrid</sub>), 155,8 (CH<sub>6-pyrid</sub>), 164,9 (CO).

#### Synthèse des 7-(10*H*-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-

#### 4a,5,6,7-tétrahydropyrrolo[1,2-*b*]pyridazines (5-7); méthode générale.

A une suspension de 1,1 g (3 mmol) du sel **3** dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) et 6 mmol de dipolarophile éthylénique monosubstitué (acrylonitrile) ou disubstitué (fumarate d'éthyle, *N*-phenylmaleinimide) sont ajoutés goutte à goutte 0,56 mL de triéthylamine (TEA, 3,6 mmol). Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 h. Le solvant est évaporé et le résidu est lavé avec suffisamment d'eau pour éliminer le chlorure de triéthylammonium formé. Le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol ou l'acétone.

#### 5-Cyano-7-(10*H*-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-4a,5,6,7-tétrahydropyrrolo[1,2-*b*]pyridazine (5)

Recristallisation dans l'acétone; cristaux blanc, F = 175-177 °C.

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS (373), calc.%: C, 67,74; H, 4,30; N, 15,05; tr.%: C, 66,94; H, 4,31; N, 14,95; m/z (EI) 373 (M<sup>+</sup>, 10%), 146 (100%), 198 (60%), 174 (75%), 80 (28%). v<sub>max</sub>. (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1663 (CO); δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,92 et 2,16 (2H<sub>6</sub>, 2 × m, CH<sub>2</sub>), 3,21 (1H<sub>5</sub>, ddd, J<sub>5,6a</sub> = 4,4, J<sub>4a,5</sub> = 6,8, J<sub>5,6b</sub> = 8,9 Hz, CH), 4,56 (1H<sub>4a</sub>, m, CH), 5,11 (1H<sub>7</sub>, dd, J<sub>7,6</sub> = 8,4 et 3,4 Hz, CH), 5,99-6,06 (1H<sub>3pyrid</sub> + 1H<sub>4pyrid</sub>, m, 2CH), 6,84 (1H<sub>2pyrid</sub>, m, CH), 7,21-7,50 (8H, m, H<sub>pheno</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 30,8 (CH<sub>2(6)</sub>), 34,0 (CH<sub>(5)</sub>), 56,3 (CH<sub>(4a)</sub>), 64,7 (CH<sub>(7)</sub>), 119,8 (CH<sub>4-pyrid</sub>), 120,1 (CN), 123,7 (CH<sub>3-pyrid</sub>), 126,8-137,8 (m, C<sub>pheno</sub> et CH<sub>pheno</sub>), 136,0 (CH<sub>2-pyrid</sub>), 170,3 (CO).

#### 5,6-Diméthoxycarbonyl-7-(10*H*-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-

#### 4a,5,6,7-tétrahydropyrrolo[1,2-*b*]pyridazine (6)

Recristallisation dans ethanol; cristaux roses, F = 157-158 °C.

Analyse: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (463), calc.%: C, 62,20; H, 4,53; N, 9,07; tr.%: C, 61,83; H, 4,43; N, 8,89; m/z (EI) 486 (M<sup>+</sup>+23, 100%), 341 (35%), 107 (18%); v<sub>max</sub>. (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1735 (CO), 1677 (CO); δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,51 (3H, s, CH<sub>3</sub>) et 3,64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,25 (1H<sub>5</sub>, m, CH), 3,49 (1H<sub>6</sub>, m, CH), 4,11 (1H<sub>4a</sub>, m, CH), 5,16 (1H<sub>7</sub>, d, J = 3,7 Hz, CH), 5,89-6,16 (1H<sub>3-pyrid</sub> + 1H<sub>4-pyrid</sub>, m, 2CH), 6,78 (1H<sub>2-pyrid</sub>, m, CH), 7,29-7,72 (8H, m, H<sub>pheno</sub>); δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 51,1 et 52,3 (OCH<sub>3</sub>), 46,4, 52,4, 58,1, 68,0 (CH<sub>4a,5,6,7-pyrroliod.</sub>), 118,1, 135,6 (CH<sub>pyrid</sub>), 126,9, 127,3, 127,9, 137,4, 134,7 (m, C<sub>pheno</sub> et CH<sub>pheno</sub>), 169,2 (CO<sub>amide</sub>), 170,5 et 171,2 (CO<sub>ester</sub>).

#### 8-(10*H*-Phénothiazin-10-yl-carbonyl)-6-phényl-

#### 4a,4b,5,7,7a,8-hexahydropyrrolo[3',4',3,4]pyrrolo[1,2-*b*]pyridazin-5,7-dione (7)

Recristallisation dans un mélange éthanol-acétone (7:3); cristaux blancs, F = 207-209 °C.

Analyse: C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (492), calc.%: C, 68,28; H, 4,09; N, 11,37; tr.%: C, 67,96; H, 4,16; N, 11,21; m/z (EI) 488 (M<sup>+</sup>-4, 60%), 425 (46%), 376 (53%), 274 (100%); v<sub>max</sub>. (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1710, 1670 (CO); δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,59 (1H<sub>4b</sub>, t, J=8,0 Hz, CH), 3,86 (1H<sub>7a</sub>, m, CH), 4,56 (1H<sub>4a</sub>, m, CH), 5,31 (1H<sub>8</sub>, s, CH), 5,88 (1H<sub>3pyrid</sub>, dd, J=9,8 et 3,08 Hz, CH), 6,24 (1H<sub>4pyrid</sub>, m, J=9,6 et 5,0 Hz, CH), 6,69 (1H<sub>2pyrid</sub>, m, CH), 7,05 (2H<sub>Ph</sub>, d, J=7,4 Hz, CH), 7,28-7,44 (8H<sub>pheno</sub>, m, CH), 7,55 (1H<sub>Ph</sub>, d, J=7,6 Hz, CH), 7,73 (2H<sub>Ph</sub>, d, J=7,8 Hz, CH); δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 47,1, 50,7, 56,3, 70,3 (CH<sub>4a,4b,7a,8-pyrroliod.</sub>), 117,5-137,9 (m, C<sub>pheno</sub> + CH<sub>pheno</sub> + CH<sub>Ph</sub> + CH<sub>pyrid</sub>), 167,5, 174,3, 175,5 (CO<sub>amide</sub>).

#### 5,6-Diméthoxycarbonyl-7-(10*H*-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-

#### pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine (9)

A une suspension de 1,1 g (3 mmol) de sel **3** et 0,76 mL (6 mmol) de DMAD dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) sont ajoutés goutte à goutte 0,56 mL de triéthylamine (TEA, 3,6 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 2 h. Le suivi par chromatographie en couche mince (CCM) révèle un mélange de produits de réaction. Le produit aromatique **10** est obtenu par mise à reflux du brut de réaction en présence de 0,85 g de CoPy<sub>4</sub>(HCrO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> dans le DMF (15 mL) pendant une période de 5 h. Après refroidissement et évaporation de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> le mélange est versé dans de l'eau. Le produit brut qui se sépare est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange acétone-acétate d'éthyle; produit crème, F = 176-168 °C.

Analyse: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (459), calc.%: C, 62,74; H, 3,73; N, 9,15; tr.%: C, 62,53; H, 3,67; N, 9,32; m/z (EI) 459 (M<sup>+</sup>, 12%), 261 (100%), 233 (22%), 198 (17%); v<sub>max</sub>. (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1745 et 1685 (CO); δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,82 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,89 (3H, s, CH<sub>3</sub>),

7,10-7,48 (8H, m, H<sub>pheno</sub>), 7,35 (1H<sub>4-pyrid</sub>, d, *J* = 7,6 Hz, CH), 7,47(1H<sub>3-pyrid</sub>, dd, *J* = 7,6 et 1,6 Hz, CH), 8,33 (1H<sub>2-pyrid</sub>, dd, *J* = 8,8 et 1,6 Hz, CH); δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 52,6 et 53,6 (OCH<sub>3</sub>), 103,4 113,4, 117,4, 118,2,6, 119,1, 122,4 125,4, 126,3, 128,0, 128,2, 128,4, 128,8, 129,1, 133,0, 138,0, 146,3, 146,6 (CH<sub>aromatiques</sub> et C<sub>aromatiques</sub>), 159,6, 163,3 et 164,7 (CO).

#### 5-Ethoxycarbonyl-7-(10H-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine (10)

A un mélange de 1,1 g (3 mmol) de sel **3**, 0,6 mL (6 mmol) de propionate d'éthyle dans un mélange solvant composé de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-DMSO (1:5; 30 mL) sont ajoutés goutte à goutte 0,56 mL (3,6 mmol) de triéthylamine (TEA). Le tout est ensuite porté à reflux pendant 14h. Le benzène est évaporé et le résidu est versé dans de l'eau froide. Le produit brut obtenu est filtré, lavé avec beaucoup d'eau et recristallisé dans l'éthanol; produit beige, F = 167-169 °C.

Analyse: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (415), calc.%: C, 66,49; H, 4,12; N, 10,11; tr.%: C, 66,21; H, 3,97; N, 10,27; m/z (EI) 417 (M<sup>+</sup>+2, 8%), 218 (100%), 189 (35%), 198 (30%); ν<sub>max</sub> (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1740 et 1685 (CO); δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,32 (3H, t, *J* = 0,7 Hz, CH<sub>3</sub>), 4,29 (2H, q, *J* = 0,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7,09-7,23 (8H, m, H<sub>pheno</sub>), 7,29 (1H<sub>6</sub>, s, CH), 7,43 (1H<sub>3-pyrid</sub>, dd, *J* = 7,8 et 1,4 Hz, CH), 7,51(1H<sub>4-pyrid</sub>, dd, *J* = 7,8 et 1,4 Hz, CH), 8,29-8,38 (1H<sub>2-pyrid</sub>, ddd, *J* = 9,2, 2,0 et 4,4 Hz, CH), δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>) 13,9 (CH<sub>3</sub>), 59,7 (OCH<sub>2</sub>), 103,9, 116,3, 117,0, 117,6, 117,9, 123,1 125,3, 125,7, 126,8, 127, 127,5, 129,1, 131,7, 137,9, 143,6, 143,8 9 (CH<sub>aromatiques</sub> et C<sub>aromatiques</sub>), 160 et 163,8 (CO).

#### 2,5-Di-(10H-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-dipyridazino[2,3-*f*; 3',2'-*c*]-2,3,5,6-tetrahydropyrazine (11)

A une suspension de sel **3** (1,1 g, 3 mmol) dans CHCl<sub>3</sub> (20 mL) sont ajoutés goutte à goutte 0,56 mL de TEA (3,6 mmol). Le mélange est porté à reflux pendant 1 h puis le solvant est évaporé. Le résidu est lavé à l'eau et filtré puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Solide beige, 0,84g (85,1%); F = 210-212 °C.

Analyse: C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (638), calc.%: C, 67,69; H, 4,10; N, 13,16; tr.%: C, 67,54; H, 4,03; N, 13,29; m/z (ESI dans CHCl<sub>3</sub>:MeOH): 638 (M<sup>+</sup>, 3%), 438 (7%), 410 (7%), 241 (5%), 212 (69%), 198 (100%), 185(10%); ν<sub>max</sub> (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1679,7 (CO); δ<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,75 (2 x 1H, m, CH<sub>3,6-piperazine</sub>), 4,54 (2 x 1H, m, CH<sub>2,5-piperazine</sub>), 6,80-8,10 (22H, m, 16H<sub>pheno</sub> + 6H<sub>pyrid</sub>).

#### 2,5-Di-(10H-phénothiazin-10-yl-carbonyl)-dipyridazino[2,3-*f*; 3',2'-*c*]pyrazine (12)

A une suspension de sel **3** (1,1 g, 3 mmol) dans le DMSO (15 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de 0,56 mL de TEA (3,6 mmol) dans CHCl<sub>3</sub> (5 mL). Le mélange est porté à reflux pendant 3 h puis versé dans de l'eau glacée. Le solide qui se sépare est lavé à l'eau, filtré puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Solide beige, 0,76 g (77,5%); F = 219-220 °C.

Analyse: C<sub>36</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (634), calc.%: C, 68,12; H, 3,49; N, 13,24; tr.%: C, 67,84; H, 3,35; N, 13,36; m/z (ESI, dans CHCl<sub>3</sub>) 635 (M<sup>+</sup>+1, 3%), 410 (8%), 320 (30%), 212 (27%), 198 (100%); ν<sub>max</sub> (KBr)/cm<sup>-1</sup> 1678,7 (CO); δ<sub>H</sub> (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6,90-8,20 (22H, m, 16H<sub>pheno</sub> + 6H<sub>pyrid</sub>).

## RÉFÉRENCES

1. B. N. Halpern et R. Ducrot, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **1946**, 140, 361.
2. P. Charpentier, P. Gailliot, R. Jacob, J. Gaudechon et P. Buisson, *C. R. Acad. Sci.*, **1952**, 235, 59.
3. C. Bodea et I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 321.
4. S. Saraf, F. Al-Omran et B. Al-Saleh, *Heterocycles*, **1987**, 26, 239.
5. D. Lednicer et L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", Vol 1, Wiley, New York, 1976, p. 372.
6. E. Usdin, H. Eckert et I. S. Forrest (Eds.), "Developments in Neuroscience. Phenothiazines and structurally Related Drugs: Basic and Clinical Studies", Vol 7, Elsevier, New York, 1980.
7. A. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1960**, 1291.
8. R. R. Gupta (Ed.), "Bioactive Molecules. Phenothiazines and 1,4-Benzothiazines: Chemical and Biomedical Aspects", Vol 4, Elsevier, Amsterdam, 1988.
9. M. L. Laws, R. R. Roberts, J. M. Nicholson, R. Butcher, J. P. Stables, A. M. Goodwin, C. A. Smith et K. R. Scott, *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 2289.
10. J. E. Kristiansen, *Dan. Med. Bull.*, **1989**, 36, 178.
11. L. Amaral, J. E. Kristiansen, M. Viveiros et J. Atouguia, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2001**, 47, 505.
12. L. Amaral, M. Viveiros et J. Molnar, *In Vivo*, **2004**, 18, 725.
13. S. Sharma, V. K. Srivastava et A. Kumar, *Pharmazie*, **2005**, 60, 18.
14. L. R. Morgan, A. H. Rodgers, B. W. Leblanc, S. M. Boué, Y. Yang, B. S. Jursic, et R. B. Cole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2193.
15. F. Barbieri, A. Alama, B. Tasso, V. Boido, C. Bruzzo et F. Sparatore, *Invest. New Drugs*, **2003**, 21, 413.
16. Z. Zhelev, H. Ohba, R. Bakalova, V. Hadjimitova, M. Ishikawa, Y. Shinohava et Y. Baba, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2004**, 53, 267.
17. M. Petrovanu, E. Bâcu, P. Grandclaudon et A. Couture, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1996**, 108, 231.
18. E. Bâcu, M. Petrovanu, P. Grandclaudon et A. Couture, *Roum. Biotech. Lett.*, **1997**, 2, 383.

19. E. Băcu, M. Petrovanu, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1999**, 149, 207.
20. E. Băcu, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 143.
21. E. Băcu, D. Belei, G. Nowogrochi, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 2377.
22. E. Băcu, M. Petrovanu, C. Antohie, I. Ciocoiu et O. C. Mungiu, *Ann. Pharm. Fr.*, **1997**, 55, 268.
23. D. Belei, C. E. Lupusoru, C. M. Ghiciuc, E. Băcu, I. Antonesei, L. Tartau, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Terapeutica, Toxicologie, Farmacologie clinica*, **2004**, 8, 97.
24. C. M. Ghiciuc, D. Belei, C. E. Lupusoru, E. Băcu, I. M. Antonesi, O. Jerca, R. Lupusoru, A. Couture et P. Grandclaoudon, *Ann. Pharm. Fr.*, **2004**, 62, 43.
25. W. Malinka, *Pharmazie*, **2001**, 56, 384.
26. T. Hu, B. A. Stearns, B. T. Campbell, J. M. Arruda, C. Chen, J. Aiyar, R. E. Bezverkov, A. Santini, H. Schaffhauser, W. Liu, S. Venkatraman et B. Munoz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 2031.
27. B. A. Stearns, N. Anker, J. M. Arruda, B. T. Campbell, C. Chen, M. Cramer, T. Hu, X. Jiang, K. Park, K. K. Ren, M. Sablad, A. Santini, H. Schaffhauser et B. Munoz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 1295.
28. I. Zugravescu et M. Petrovanu, "N-Ylide Chemistry", McGraw-Hill, London, 1976.
29. O. Tsuge, S. Kanemasa et S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 3137.
30. O. Tsuge, S. Kanemasa et S. Takenaka, *Chem. Lett.*, **1985**, 20, 355.
31. G. Surpateanu et A. Lablache-Combier, *Heterocycles*, **1984**, 22, 2079.
32. O. Tsuge et S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 45, 231.
33. I. Zugravescu et M. Petrovanu, "Cicloaditii [3+2] dipolare", Ed. Academiei RSR, Bucuresti, 1987.
34. M. Caprosu, I. Olariu, I. Mangalagiu, M. Constantinescu et M. Petrovanu, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3501.
35. M. Anastassiadon, G. Baziard-Mouysset et M. Payard, *Synthesis*, **2000**, 1814.
36. Y. Hu et H. Hu, *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 1491.
37. X. Wei, Y. Hu, T. Li et H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans1*, **1993**, 2487.
38. A. Guingant et J. Renault, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 291.