

Recherches en série azabenzodiazepine V.
Synthèse de *bis s*-triazolo[4,3-*b*:4,3-*d*]triazépines-1,2,4

E. M. Essassi, J-P. Lavergne, Ph. Viallefond

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier-Cédex, France

Reçu le 16 Mars 1976

Par action de l'acide acétique et de l'acide formique sur des hydrazino-8 *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépines-1,2,4 ou par cyclisation d'acylhydrazino-8 *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépines-1,2,4 les *bis s*-triazolo[4,3-*b*:4,3-*d*]triazépines-1,2,4 ont été synthétisées pour la première fois.

J. Heterocyclic Chem., 13, 885 (1976).

Les composés du type *s*-triazolobenzodiazépines sont particulièrement actifs sur le système nerveux central et leurs préparations font l'objet de nombreuses publications (1-6) et brevets. Il nous a donc paru intéressant d'examiner dans le cadre de nos travaux sur les azabenzodiazépines (7,8) la synthèse de composés de même type. Le présent travail a pour but de rapporter celle de *bis s*-triazolo[4,3-*b*:4,3-*d*]triazépines-1,2,4.

Les méthodes de préparation sont schématisées dans la figure 1. La *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépine-1,2,4, synthétisée par action de l'acétylacétate d'éthyle sur le diamino-3,4 triazole-1,2,4, (1) (7), est sulfurée avec de bons rendements par le pentasulfure de phosphore pour donner le composé 2. Le spectre de RMN de 2 est analogue à celui de 1 et son spectre de masse présente les pertes caractéristiques de tous les composés de la série (9).

Traité par l'iode de méthyle, à la température ambiante et en milieu basique, 2 conduit uniquement au composé 3 par méthylation de l'atome de soufre, ainsi que l'indique le spectre de RMN, par la position du signal associé aux protons méthyliques introduits, à 2,55 ppm (tableau I).

Tableau I

Spectres de RMN de 2-9 (a)

Produits	CH ₃	CH ₂	=CH	R
2	2,26	3,96	8,73	-
3	2,26	3,65	8,70	-
4	2,18	3,31	8,43	-
5	2,35	4,13	8,93	9,10 (H)
6	2,35	4,13	8,93	2,61 (CH ₃)
7	2,26	3,46	8,55	1,90 (CH ₃)
8	2,26	3,48	8,55	7,5-7,9 (C ₆ H ₅)
9	2,38	4,16	8,93	7,6-7,8 (C ₆ H ₅)

(a) Solvant DMSO-d₆.

L'action de l'hydrazine en quantité stoechiométrique sur 2 et 3 donne uniquement l'hydrazino triazolotriazépine (4), identifiée sur la base des données spectrales et analytiques. Il faut remarquer que si l'on utilise un excès d'hydrazine on obtient non plus le produit 4 mais un mélange de trois composés:

-le(méthyl-3'(5')pyrazolyl)amino-3, amino-4 triazole-1,2,4.

-le diamino-3,4 triazole-1,2,4.

-le méthyl-3(5)hydrazino-5(3)pyrazole.

Ces résultats feront l'objet d'une publication ultérieure.

La cyclisation de l'hydrazino triazolotriazépine (4) permet de créer un nouveau cycle triazole entre les atomes 8 et 9 du système bicyclique. Elle a été réalisée en milieu acide formique et acide acétique, et, sans qu'il soit possible d'isoler d'intermédiaires, les composés 5 et 6 ont été obtenus avec de bons rendements.

L'intermédiaire 7 a été synthétisé par action directe de l'acétylhydrazide sur 2, à la température de reflux du butanol si la durée de l'ébullition ne dépasse pas 30 minutes. Si le reflux est prolongé on obtient uniquement le composé tricyclique 6. D'autre part nous avons pu cycliser l'intermédiaire 7 qui en milieu acide acétique, à reflux, donne 6.

De la même façon le benzoylhydrazide réagit avec 2 pour conduire à un nouvel intermédiaire 8 qui est cyclisé de façon analogue et donne un nouveau système tricyclique 9.

L'identification des structures des *bis s*-triazolo[4,3-*b*:4,3-*d*]triazépines (5), (6) et (9) a été réalisée sur la base des spectres de RMN semblables à ceux de 2 et qui présentent les signaux dus aux groupes introduits par la cyclisation, dans les positions attendues pour des substituants sur un cycle triazole. D'autre part l'étude de leurs spectres de masse montre une rupture commune par

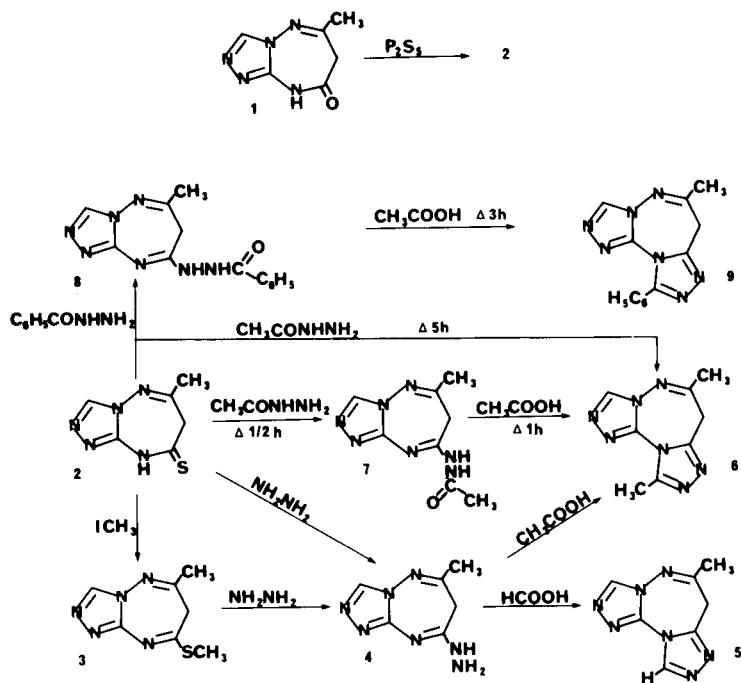


figure 1

perte d'une molécule de nitrile du cycle triazépine. Ce processus qui n'apparaît pas pour les *s*-triazolotriazépines (1) traduit la présence du nouveau cycle triazole créé à partir de la liaison $C_8\text{-}N_9$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en capillaire avec un appareil de Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur l'appareil Varian A-60; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le TMS étant pris comme référence; le solvant utilisé est le $DMSO-d_6$. Les spectres de masse ont été obtenus avec un appareil Jeol JMS D100. Les analyses ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS. Méthyl-6 dihydro-8,9(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 thione-8 (2).

Une solution de 2 g du composé 1 (1) et de 2,2 g de pentasulfure de phosphore dans 40 cm^3 d'acétonitrile, à laquelle on a ajouté une pincée de bicarbonate de sodium, est chauffée 4 heures à léger reflux puis évaporée à sec. Le résidu est repris par 20 cm^3 d'eau bouillante, le précipité formé par refroidissement est filtré. $F = 221\text{-}223^\circ$ (alcool). Rdt: 70%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 181.

Anal. Calcd. pour $C_6H_7N_5S$: C, 39,81; H, 3,90; N, 38,70. Trouvé: C, 39,39; H, 3,83; N, 38,21.

Méthyl-6 méthylmercaptop-8(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 (3).

A 2 g de 6 dissous dans une solution de soude (1 g de soude dans 40 cm^3 d'eau). On ajoute 2 g d'iodure de méthyle et la solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures, on neutralise par l'acide chlorhydrique puis extrait au chloroforme et concentre à sec. Le produit obtenu est chromatographié sur

colonne de silice. (éluant: chloroforme-éthanol (95-5)). $F = 174\text{-}175^\circ$ (propanol-2). Rdt: 60%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 195.

Anal. Calcd. pour $C_7H_9N_5S$: C, 43,11; H, 4,65; N, 35,92. Trouvé: C, 43,02; H, 4,68; N, 36,08.

Méthyl-6 hydrazino-8(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 (4).

a) A 1 g de 6 dissous dans 50 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,3 g d'hydrate d'hydrazine 80%, porte à reflux deux heures, puis on concentre à sec. $F = 175\text{-}177^\circ$ (alcool). Rdt: 50%.

Anal. Calcd. pour $C_6H_9N_7$: C, 40,26; H, 5,07; N, 54,79. Trouvé: C, 40,32; H, 4,98; N, 54,86.

b) A 0,5 g de 8 dissous dans 40 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,25 g d'hydrate d'hydrazine 80%. On porte à reflux 1 heure, puis évapore à sec. $F = 175\text{-}177^\circ$ (alcool). Rdt: 70%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 179.

Méthyl-6(7H)bis *s*-triazolo[4,3-b:4,3-d]triazépine-1,2,4 (5).

Une solution de 0,5 g de 4 dans 10 cm^3 d'acide formique est chauffée 2 heures à reflux puis évaporée à sec sous pression réduite. $F = 240\text{-}241^\circ$ (alcool). Rdt: 80%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 189 et: 148, 134, 121, 107, 95.

Anal. Calcd. pour $C_7H_9N_7$: C, 44,48; H, 4,80; N, 51,88. Trouvé: C, 44,61; H, 4,72; N, 51,69.

Diméthyl-6,10(7H)bis *s*-triazolo[4,3-b:4,3-d]triazépine-1,2,4 (6).

a) Une solution de 0,5 g de 4 dans 10 cm^3 d'acide acétique est chauffée à reflux deux heures puis évaporée à sec sous pression réduite. $F = 232\text{-}234^\circ$ (alcool). Rdt: 80%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 203 et: 162, 134, 122, 108, 95.

Anal. Calcd. pour $C_8H_{11}N_7$: C, 47,33; H, 4,47; N, 48,30. Trouvé: C, 47,42; H, 4,45; N, 48,36.

b) A une solution de 0,8 g de 2 dans 40 cm^3 de butanol, on ajoute 0,8 g d'acétylhydrazide et chauffe pendant 5 heures à reflux sous azote. La solution est ensuite concentrée à sec, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice.

(éluant:chloroforme-alcool (90-10)).

Le produit obtenu présente les mêmes caractéristiques physiques que celles de l'échantillon obtenu selon la voie a) $F = 232\text{-}234^\circ$ (alcool) Rdt: 60%.

c) Une solution de 0,5 g de **7** dans 10 cm³ d'acide acétique est chauffée une heure et demie à reflux puis évaporée à sec sous pression réduite. $F = 232\text{-}234^\circ$ (alcool) Rdt: 70%.

Méthyl-6 acétylhydrazino-8(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 (**7**).

A une solution de 1 g de **2** dans 30 cm³ de butanol, on ajoute 0,8 g d'acétylhydrazide et chauffe 1/2 heure à reflux, le produit qui précipite est filtré après refroidissement. $F = 235\text{-}236^\circ$ (alcool) Rdt: 60%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 221.

Anal. Calcd. pour C₈H₁₁N₇O: C, 43,48; H, 5,02; N, 44,37. Trouvé: C, 43,58; H, 5,13; N, 44,19.

Méthyl-6 benzoylhydrazino-8(7H)s-triazolo[4,3-b]triazépine-1,2,4 (**8**).

Selon un mode opératoire semblable au précédent, on porte 1/2 heure à reflux une solution de 1 g de **2** dans 30 cm³ de butanol à laquelle on ajoute 1,2 g de benzoylhydrazide, le produit qui a précipité est filtré après refroidissement. $F = 232\text{-}234^\circ$ (alcool). Rdt: 80%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 283.

Anal. Calcd. pour C₁₃H₁₃N₇O: C, 55,17; H, 4,63; N, 34,65. Trouvé: C, 55,02; H, 4,69; N, 34,51.

Méthyl-6 phényl-10(7H)bis-s-triazolo[4,3-b:4,3-d]triazépine-1,2,4 (**9**).

Une solution de 0,5 g de **8** dans 10 cm³ d'acide acétique est chauffée 3 heures à reflux puis évaporée à sec sous pression

réduite. $F = 230\text{-}232^\circ$ (alcool) Rdt: 70%. Spectre de Masse: M^+ (m/e) = 265 et: 264, 224, 223, 195, 153.

Anal. Calcd. pour C₁₃H₁₁N₇: C, 58,92; H, 4,18; N, 37,00. Trouvé: C, 58,50; H, 4,20; N, 36,78.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) K. Meguro et Y. Kuwada, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2375 (1973).
- (2) K. Meguro, H. Tawada, H. Miyano, Y. Sato et Y. Kuwada, *ibid.*, **21**, 2382 (1973).
- (3) R. Nakajma, C. Hattori et Y. Nagawa, *Japan. J. Pharmacol.*, **21**, 489 (1971).
- (4) R. Nakajma, Y. Take, R. Moriya, Y. Saji, T. Yui et Y. Nagawa, *ibid.*, **21**, 497 (1971).
- (5) J. B. Hester, D. J. Duchamp et C. G. Chidester, *Tetrahedron Letters*, 1609 (1971).
- (6) J. B. Hester, A. D. Rudzikand et B. V. Kamdar, *J. Med. Chem.*, **14**, 1078 (1971).
- (7) E. M. Essassi, J. P. Lavergne, Ph. Viallefond et J. Daunis, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 661 (1975).
- (8) J. P. Lavergne, Ph. Viallefond et J. Daunis, *ibid.*, **12**, 1095 (1975).
- (9) J. P. Lavergne, Ph. Viallefond et J. Daunis, *Org. Mass Spectrom.*, sous presse.

English Summary.

Several new bis-s-triazolo[4,3-b:4,3-d]-1,2,4-triazepines were synthesized from appropriate 8-hydrazino-s-triazolo[4,3-b]-1,2,4-triazepines by condensation with formic and acetic acid.