

## SUR UNE NOUVELLE METHODE DE SYNTHESE PYRAZOLO [4,3-c] PYRIDINES

J.-D BOURZAT, J.-P. MARQUET, A. CIVIER et E. BISAGNI

Laboratoire de synthèse Organique de la Fondation Curie-Institut du Radium, Section de Biologie,  
Bâtiment 110, Université de PARIS-SUD, Centre d'orsay, 91-Essonne.

(Received in France 26 June 1972; Received in the UK for publication 25 September 1972)

**Résumé**—En partant de formyl-3 carbéthoxy-4 et de carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazoles N-1 substitués, on prépare des pyrazolo [4,3-c] pyridines disubstituées respectivement en 2,4 et en 1,4.

Le schéma réactionnel utilisé comporte six étapes: nitrométhylation, réduction, cyclisation, déshydratation, chloration et enfin substitution de l'atome de chlore; il constitue une nouvelle voie d'accès à ce type de composés.

Il existe deux catégories de méthodes de synthèse des pyrazolo [4,3-c] pyridines déjà connues: celles qui s'effectuent en partant des dérivés de la pyridine et celles où le cycle pyridine est édifié autour d'un pyrazole.

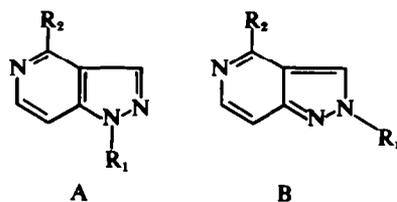
La préparation de pyrazolo [4,3-c] pyridines hexahydrogénées à partir des pipéridones-4 convenablement substituées en 3<sup>1-5</sup> et la condensation de l'hydrazine ou de ses dérivés sur un acide ou ester nicotinique chloré ou méthoxylé en position 4, qui fournit des pyrazolo [4,3-c] pyridones-4,<sup>6-9</sup> entrent dans la première catégorie.

Dans la seconde, on trouve une réaction utilisant la cyclisation des aminopyrazoles provenant de la condensation du malonitrile avec les hydrazines,<sup>10, 11, 12a</sup> la réaction de Bishler et Napieralski appliquée à quelques amides dérivées d'une méthylphénylpyrazolonylethylamine<sup>12b</sup> et enfin la méthode qu'Eloy et Deryckere ont appliquée récemment à trois formylpyrazoles disubstitués, par l'intermédiaire des acides acryliques et des azides correspondants.<sup>13</sup>

Parmi ces différentes méthodes, aucune ne permet d'obtenir des dérivés des pyrazolo [4,3-c] pyridines disubstitués uniquement sur les positions 1 et 4 ou 2 et 4 de cet hétérocycle, lequel n'a lui-même jamais été décrit pour ce qui concerne le composé fondamental.

La nouvelle méthode de synthèse que nous proposons se rattache au second groupe. Elle permet d'accéder aux dérivés de type A et B, correspondant respectivement aux [1H] et aux [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines, que l'on obtient de manière univoque.

La suite des réactions utilisées est identique à



celle que nous avons déjà appliquée pour la synthèse des aza-5 indoles<sup>14</sup> et des furo [3,2-c] pyridines,<sup>15</sup> les produits de départ étant les formyl-carbéthoxy-pyrazoles N-1 substitués décrits dans l'un des mémoires précédents.<sup>16</sup>

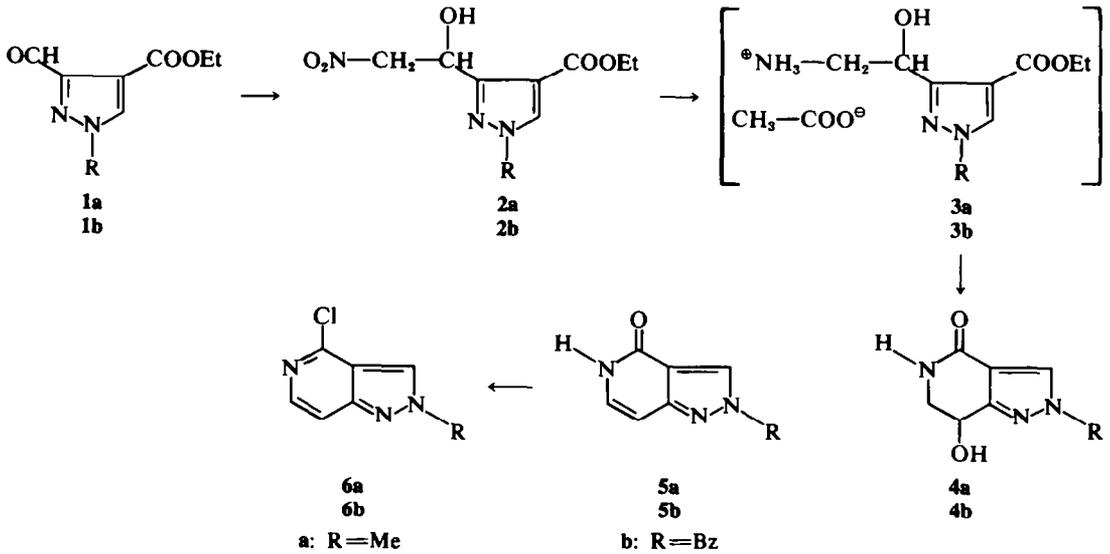
Ainsi, les (méthyl-1)- et (benzyl-1)- formyl-3 carbéthoxy-4 pyrazoles **1a** et **1b** ont été transformés successivement:

- en nitroalcools **2a** et **2b** par condensation avec le nitrométhane;
- en acétates des amines correspondantes **3a** et **3b**, par réduction sur nickel de Raney dans AcOH;
- en tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 pyrazolo [4,3-c] pyridines **4a** et **4b** par cyclisation en présence de Et<sub>3</sub>N;
- et enfin en pyrazolo [4,3-c] pyridones **5a** et **5b** par déshydratation, lesquelles ont été traitées POCl<sub>3</sub> pour aboutir aux dérivés chlorés correspondants **6a** et **6b**.

Ce schéma réactionnel en 6 étapes est résumé sur le Tableau 1, il conduit aux [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines disubstituées en 2,4 de type B.

L'application du même procédé aux phényl-1 et benzyl-1 carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazoles **7a** et **7b** permet d'obtenir les [1H] pyrazolo [4,3-c]

Tableau 1



pyridines disubstituées en 1,4 correspondant aux composés de type A, les intermédiaires étant les dérivés 8, 9 et 10 mentionnés dans le Tableau 2.

En ce qui concerne la substitution de l'halogène des chloro-4 [1H] et [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines 6a, 6b, 12a et 12b, nous nous sommes limités à l'étude de quelques exemples particuliers d'agents nucléophiles:

- la thiourée qui réagit pour donner respectivement les composés 13 à 16 analogues de la mercapto-6 purine;
- la benzylamine qui nous a fourni les dérivés 17 à 20 du Tableau 3;

- la pyrrolidine et la pipéridine, qui ont seulement été condensées respectivement sur les dérivés chlorés 6a et 12a, ce qui a engendré les pyrazolo [4,3-c] pyridines 21 et 22.

Il apparaît ainsi que les substitutions nucléophiles, au niveau du sommet 4 porteur de l'atome de chlore, rendent accessibles un grand nombre de composés nouveaux, parmi lesquels seuls quelques uns ont été préparés. Nous avons toutefois effectué la déchloration de 6a, 6b, 12a et 12b au moyen de l'hydrogène moléculaire sur charbon palladié, ce qui a donné les pyrazolo [4,3-c] pyridines monosubstituées 23, 24, 25 et 26.

Tableau 2

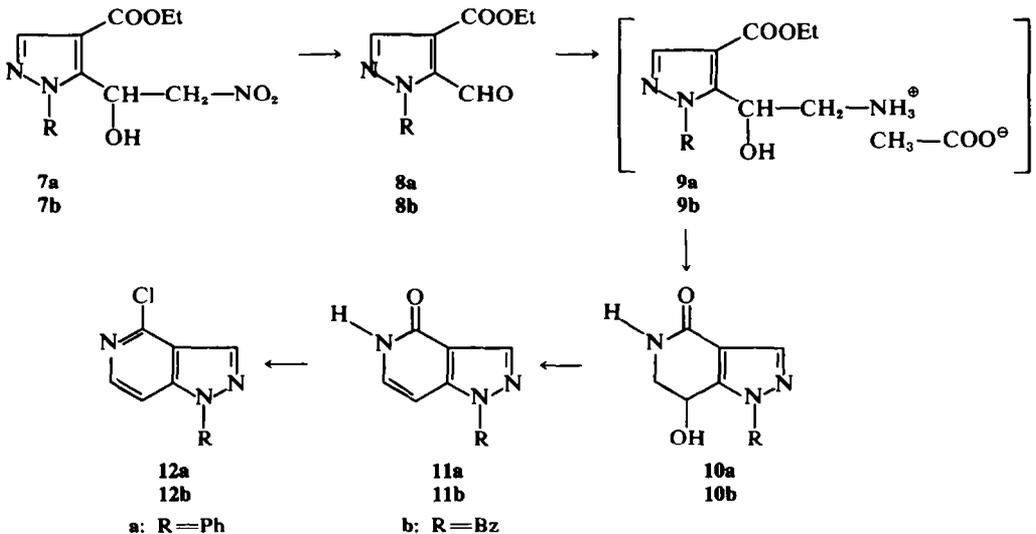
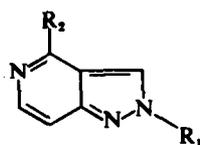
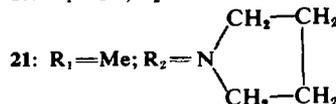


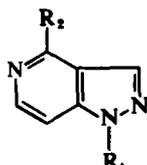
Tableau 3



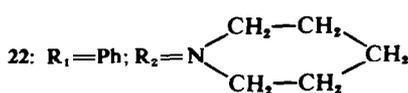
- 13:  $R_1 = \text{Me}; R_2 = \text{SH}$   
 14:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{SH}$   
 17:  $R_1 = \text{Me}; R_2 = \text{NHBz}$   
 18:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{NHBz}$



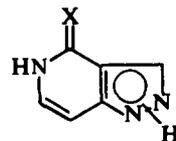
- 23:  $R_1 = \text{Me}; R_2 = \text{H}$   
 24:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{H}$   
 29:  $R_1 = R_2 = \text{H}$



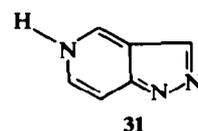
- 15:  $R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{SH}$   
 16:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{SH}$   
 19:  $R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{NHBz}$   
 20:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{NHBz}$



- 25:  $R_1 = \text{Ph}; R_2 = \text{H}$   
 26:  $R_1 = \text{Bz}; R_2 = \text{H}$   
 30:  $R_1 = R_2 = \text{H}$



- 27:  $\text{Hen}2; X = \text{O}$   
 28:  $\text{Hen}1; X = \text{O}$   
 32:  $\text{Hen}1 \text{ ou } 2; X = \text{S}$



Enfin, nous avons voulu débenzyler les composés 5b, 11b, 24 et 26 par le sodium dans l'ammoniac liquide, pensant que les deux couples d'isomères engendreraient les pyrazolopyridines fondamentales 27-28 et 29-30-31 pour lesquelles l'hydrogène du cycle pyrazolique doit subir la prototropie classique en donnant les différents composés possibles en équilibre: par exemple 29 (série 2H-30 (série 1H) et peut être même 31 (série 5H) le mélange résultant ayant la même composition quelle que soit son origine.

En réalité, seules les benzyl-2 et benzyl-1 oxo-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines 5b et 11b ont conduit à l'obtention du corps cherché 27 ou 28, encore qu'il soit intéressant de signaler que ce dernier n'a été obtenu qu'après sublimation des produits isolés à l'issue du traitement par le sodium dans

l'ammoniac liquide. En effet, les deux produits formés respectivement à partir de 5b et 11b correspondent tous deux à un hydrate de 27 ou 28, dont les points de fusion et les spectres de RMN sont sensiblement différents, et ce n'est qu'après sublimation sous pression réduite que les deux substances en question fournissent un hémihydrate unique dont nous n'avons pas déterminé s'il correspond à la série 2H (27) ou bien à la série 1H (28).

Néanmoins, par traitement avec le  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  dans la pyridine, les deux hydrates mentionnés ci-dessus engendrent directement un seul composé soufré 32, et puisque la débenzylation de dérivés des deux séries [2H] et [1H] pyrazolo [4,3-c] pyridines aboutissent à des composés identiques par l'intermédiaire d'hydrates distincts qui constituent peut

Tableau 4. Paramètres RMN des protons de quelques pyrazolo [4,3-c] pyridines

N° du composé	Solvant	$\delta H_3$	$\delta H_4$	$\delta H_6$	$\delta H_7$	$J_{3-7}$	$J_{6-7}$	$\delta R$ en 1	$\delta R$ en 2
11a	DMSO- $d_6$	8.33*			6.65*	0.6†	7†	Ph = 7.65	
11b	DMSO- $d_6$	8.10		7.2*	6.67	0.6	7	CH <sub>2</sub> -Ph 5.57 7.31	
12a	CDCl <sub>3</sub>	8.30		8.2	7.5	0.9	6	Ph = 7.58	
12b	CDCl <sub>3</sub>	8.15		8.08	7.15	1	6	CH <sub>2</sub> -Ph 5.56 7.25	
5a	DMSO- $d_6$	8.55		7.05	6.41	0.6	7		Me = 4.07
5b	DMSO- $d_6$	8.71			6.41	0.5	7		CH <sub>2</sub> -Ph 5.52 7.33
6a	CDCl <sub>3</sub>	8.17		8.07	7.47	1	6		Me = 4.28
6b	CDCl <sub>3</sub>	8.09		8.05	7.47	1	6		CH <sub>2</sub> -Ph 5.60 7.38
27-28	DMSO- $d_6$	8.15		7.20	6.49	1	7	$\delta H_{(1 \text{ ou } 2)} = 13.3$	( $\delta H_5 = 11$ )
23	CDCl <sub>3</sub>	8.02	9.05	8.25	7.43		7		Me = 4.1
24	CDCl <sub>3</sub>	8.05	9.15	8.26	7.52	0.6	7		CH <sub>2</sub> -Ph 5.59 7.33
26	CDCl <sub>3</sub>	8.15	9.1	8.37	7.21		7	CH <sub>2</sub> 5.55	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7.25

\*En ppm; †en Hz.

être un artefact, il est permis de penser que la prototropie de l'hydrogène pyrazolique est probablement aussi aisée dans le cas des pyrazolo [4,3-c] pyridines qu'elle l'est pour les pyrazoles eux-mêmes.

Quoi qu'il en soit, nos essais de débenzylation des deux autres benzyl-pyrazolopyridines isomères 24 et 26 ne nous ont pas permis d'obtenir confirmation de cette interprétation car nous n'avons pas réussi à isoler la [2H] ou [1H] pyrazolo [4,3-c] pyridine fondamentale attendue 29, 30 ou 31.

Sur le plan spectrographique, nous avons enregistré les spectres RMN de la plupart des pyrazolo [4,3-c] pyridines synthétisées au cours de ce travail, et dans le Tableau 4, nous mentionnons les paramètres RMN des protons de divers composés.

Sur ce tableau, on remarque que le couplage  $J_3$  entre  $H_3$  et  $H_7$ , déjà décrit par différents auteurs pour d'autres systèmes bis-hétérocycliques<sup>17,18,19</sup> se retrouve presque toujours aussi bien pour les [1H] que pour les [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines, les rares exemples où il n'a pas été noté correspondant probablement à des cas où il est trop faible pour pouvoir apparaître distinctement.

Enfin, sur le plan biologique, les composés 17, 19, 20 et 27-28 ont été testés pour leurs éventuelles propriétés cytotoxiques sur les cellules de hamster en culture.

Comme d'autres composés du même type dérivés notamment des pyrrolo [2,3-d] pyridazines, pyrrolo [2,3-d] pyrimidines et pyrazolo [3,4-d] pyrimidines,<sup>19</sup> la benzyl-1 benzylamino-4 pyrazolo [4,3-c] pyridine 20 a bloqué totalement la croissance des cellules de hamster BHK 21/13, à la dose de 5-10  $\gamma$ /ml.

Cela montre bien que l'activité en question est liée à la présence des groupements arylméthyl-amino et arylméthyle sur les positions correspondant respectivement aux sommets 6 et 9 des purines, plutôt qu'à la nature du noyau support.

Mais comme les autres composés évoqués ci-dessus, la pyrazolopyridine 20 est totalement inactive *in vivo* chez la souris.\*

#### PARTIE EXPERIMENTALE

[(Méthyl-1' (et benzyl-1') carbéthoxy-4' pyrazolyl)-3']-1 nitro-2 éthanols 2a et 2b; [(Phényl-1' (et benzyl-1') carbéthoxy-4' pyrazolyl)-5']-1 nitro-2 éthanol 8a et 8b. Dans un tricol de 11 refroidi par un bain réfrigérant et muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre plongeant et d'une garde à  $\text{CaCl}_2$ , on introduit 0.36 mole du formyl carbéthoxy pyrazole voulu<sup>16</sup> dissous dans 250 ml EtOH absolu. On additionne en une seule fois 22.5 g de nitrométhane, refroidit à 0°, et en maintenant le mélange réactionnel sous agitation et à la même température, on

ajoute progressivement une solution formée à partir de 8.5 g de sodium et de 185 ml EtOH. Après la fin de l'addition, l'ensemble est encore agité pendant 15 min entre 0 et 5°, puis neutralisé par addition progressive de 22.1 g AcOH dissous dans 66 ml EtOH absolu. Le mélange réactionnel est alors versé dans environ 1.5 l d'eau glacée et le solide formé est essoré puis recristallisé dans EtOH pour donner des microcristaux incolores, sauf dans le cas du composé 8b où le produit obtenu a été une huile que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser après extraction et a donc été utilisée telle quelle dans la suite de la synthèse.

2a: Rdt 85%; F = 95-96° (Calc  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 44.44; H, 5.39; N, 17.28. Tr: C, 44.37; H, 5.23; N, 17.28%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu\text{C}-\text{O}$  de l'alcool: 1125  $\text{cm}^{-1}$  (F = bande forte);  $\nu\text{C}-\text{NO}_2$ : 1555  $\text{cm}^{-1}$  (F) et  $\nu\text{s}$ : 1380  $\text{cm}^{-1}$  (M = bande moyenne).

2b: Rdt 94%; F = 73.5-75.5° (Calc  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 56.42; H, 5.37; N, 13.16. Tr: C, 56.16; H, 5.56; N, 13.06%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1720  $\text{cm}^{-1}$  (F);  $\nu\text{C}-\text{O}$  de l'alcool: 1115  $\text{cm}^{-1}$  (F);  $\nu\text{C}-\text{NO}_2$ : 1565  $\text{cm}^{-1}$  (F);  $\nu\text{s}$ : 1390  $\text{cm}^{-1}$  (M).

8a: Rdt 96%; F = 101-102° (Calc  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 55.08; H, 4.95; N, 13.77. Tr: C, 55.05; H, 4.90; N, 13.55%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1700  $\text{cm}^{-1}$  (F);  $\nu\text{C}-\text{O}$  de l'alcool: 1120  $\text{cm}^{-1}$  (F);  $\nu\text{C}-\text{NO}_2$ : 1570  $\text{cm}^{-1}$  (TF: bande très forte);  $\nu\text{s}$ : 1390  $\text{cm}^{-1}$  (F).

8b: Après extraction au  $\text{CHCl}_3$  et élimination du solvant, ce composé a été obtenu sous forme d'huile jaune pâle que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser. Il a été engagé tel quel dans la suite de la synthèse.

[2H] méthyl-2 (et benzyl-2) tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 pyrazolo [4,3-c] pyridines 4a (et 4b); [1H] phényl-1 (et benzyl-1) tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 pyrazolo [4,3-c] pyridines 10a (et 10b). Les nitroalcools 2a, 2b, 8a et 8b ont été réduits de manière identique en effectuant leur hydrogénation dans un autoclave de 1 l, dans lequel on introduit successivement 0.1 mole du nitroalcool voulu, 300 ml AcOH et 10 g de nickel de Raney commercial. La pression d'hydrogène étant toujours maintenue au-dessus de 20 bars, on recharge à 40 bars d'hydrogène jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier.

Après élimination du catalyseur et évaporation du solvant, le résidu visqueux est constitué par l'acétate de l'amine correspondant au nitroalcool mis en oeuvre: 3a, 3b, 9a et 9b, qui cristallisent mal et sont difficilement purifiables. Ils ont donc été utilisés tels quels dans la suite de la synthèse après avoir éliminé les traces d'eau et AcOH qu'ils pouvaient contenir, par distillation azéotropique avec le toluène.

Ensuite, ils ont été dissous dans un mélange formé par 300 ml EtOH et 41 g de  $\text{Et}_3\text{N}$ , chauffés à reflux pendant 20 h et refroidis. Les solides obtenus ont alors été essorés et recristallisés dans EtOH pour donner des microcristaux incolores.

4a: Rdt 61%; F = 207-208° (Calc  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 50.29; H, 5.43; N, 25.14. Tr: C, 50.59; H, 5.35; N, 25.33%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1680  $\text{cm}^{-1}$  (F).

4b: Rdt 56%; F = 196-197° (Calc  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 64.18; H, 5.39; N, 17.28. Tr: C, 64.38; H, 5.47; N, 17.25%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1680  $\text{cm}^{-1}$  (F).

10a: Rdt 76%; F = 246-250° (Calc  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33. Tr: C, 63.12; H, 5.07; N, 18.46%).  $\nu\text{C}=\text{O}$ : 1690  $\text{cm}^{-1}$ .

10b: Rdt 40% (par rapport à l'aldéhyde 7b mis en oeuvre); F = 206-211° (Calc  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 64.18;

\*Essais réalisés par L. Montagnier et J. Gruet, d'une part sur les cellules de Hamster en culture (voir 19), et d'autre part sur la tumeur ascitique Krebs II et sur la leucémie L 1210.

H, 5-39; N, 17-28. Tr: C, 63-92; H, 5-50; N, 17-45%).  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

*Dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines 5a, 5b, 11a et 11b.* On place 0.1 mole de l'un des composés 4a, 4b, 10a et 10b dans un erlenmeyer et chauffe ce dernier au bain métallique jusqu'à fusion totale de son contenu. On ajoute alors 2 g de sulfate acide de potassium, ce qui provoque un vif dégagement de vapeur d'eau. Cette dernière étant recueillie afin de récupérer la petite quantité de produit entraîné, l'ensemble est refroidi et le solide formé est broyé pour fournir le produit déshydraté brut, en rendement quantitatif. Les échantillons analytiques ont été recristallisés dans EtOH pour 5b, 11a et 11b et dans l'o-dichlorobenzène pour 5a: ils forment des microcristaux incolores.

5a: F = 223-226° (Calc  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ : C, 56-37; H, 4-73; N, 28-18. Tr: C, 52-18, 52-62, 56-03; H, 4-61, 4-48, 4-70; N, 26-48, 25-16, 27-10%).

Ces trois résultats analytiques ayant été enregistrés avec le même échantillon alors que seul le troisième est presque conforme à l'attente, il est évident que les écarts constatés s'expliquent par un problème de combustion de la substance, car le spectre RMN ne présente aucune anomalie. Le même problème se retrouve d'ailleurs pour d'autres composés oxo-4 ou thioxo-4 dérivés de la série des [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines.

5b: F = 213-220° (Calc  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : C, 69-32; H, 4-92; N, 18-66. Tr: C, 68-96; H, 4-95; N, 18-58%).  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

11a: F = 286-289 (Calc  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : C, 68-23; H, 4-30; N, 19-90. Tr: C, 68-18; H, 4-31; N, 19-55%).  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1725  $\text{cm}^{-1}$ .

11b: F = 246-248° (Calc  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ : C, 69-32; H, 4-92; N, 18-66. Tr: C, 69-55; H, 5-06; N, 18-58%).  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

*Chloro-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines (6a, 6b, 12a et 12b).* Méthode a: Un mélange formé par 200 ml  $\text{POCl}_3$  et 0.05 mole de l'une des pyrazolo-pyridones 5a, 5b, 11a et 11b prise à l'état brut et finement broyée puis dispersée au moment de l'addition, est chauffé au bain marie bouillant pendant 1 h 30. Après évaporation de l'excès d'oxychlorure sous pression réduite, le résidu est versé dans 200 ml d'eau glacée et neutralisé progressivement par addition d'une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Le solide formé est extrait au  $\text{CHCl}_3$ , séché, le solvant évaporé, et le résidu est recristallisé dans le solvant indiqué dans le Tableau V, en présence de charbon végétal, pour donner des aiguilles incolores.

Méthode b: Les composés 6b et 12b ont également été préparés par déshydratation-chloration des produits 4b et 10b, en chauffant 0.1 mole de l'un de ces derniers, pendant 1 h 30 au bain marie bouillant, avec 250 ml  $\text{POCl}_3$  contenant 30 g de  $\text{PCl}_5$  préalablement dissous. Il se produit une réaction violente au moment de l'addition, et après un traitement identique au précédent, on obtient les composés recherchés 6b et 12b, en rendements supérieurs à ceux enregistrés par la méthode a.

*Dihydro-4,5 thioxo-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines (13, 14, 15 et 16).* On dissout 0.01 mole de l'une des chloro-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines 6a, 6b, 12a et 12b dans 50 ml EtOH, ajoute 1.52 g (0.02 mole) de thiourée et chauffe à reflux pendant 1 h 30. Après évaporation de EtOH, le résidu est repris avec 30 à 50 ml d'eau, essoré et recristallisé pour donner des paillettes ou aiguilles incolores ou jaunes, dont les constantes sont mentionnées dans le Tableau V.

*Amino-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines (17, 18, 19, 20,*

21 et 22). Un mélange formé par 0.01 mole de l'un des dérivés chlorés 6a, 6b, 12a et 12b, 50 ml d'éther monométhylque de l'éthylène glycol (17, 18 et 21) ou 50 ml EtOH (19, 20 et 22) et 0.03 mole de l'amine voulue est chauffé à reflux pendant le temps indiqué dans le Tableau 5. Après évaporation du solvant, 20 ml de soude N sont ajoutés et le mélange résultant est extrait au  $\text{CHCl}_3$ . Ce dernier étant évaporé au bain marie sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans le solvant mentionné dans le Tableau 5 pour donner des microcristaux incolores.

*Pyrazolo [4,3-c] pyridines (23, 24, 25 et 26).* Un mélange formé par 0.02 mole du dérivé chloré voulu (respectivement 6a, 6b, 12a et 12b), 50 ml EtOH, 500 mg de charbon palladié à 10% et 0.8 g de soude en solution dans le minimum d'eau est agité en atmosphère d'hydrogène à la pression normale et à la température ambiante.

La quantité théorique d'hydrogène (450 ml environ) étant absorbée en 30 à 40 min (sauf dans le cas de 23 où la réaction est poursuivie pendant 24 h), le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. Le résidu est alors repris dans 20 ml d'eau, extrait au  $\text{CHCl}_3$ , et après séchage, ce dernier est évaporé. Tandis que le composé 23 cristallise directement, ses analogues 24, 25 et 26 constituent des huiles qui ont été distillées avant d'être recristallisées dans les solvants indiqués dans le Tableau 5: ils forment tous des aiguilles incolores.

[1H] ou [2H] *dihydro-4,5 oxo-4 pyrazolo [4,3-c] pyridines 27 ou 28.* (a) *En partant du composé 5b:* On condense 300 ml d'ammoniac dans un tricol de 1 l muni d'un agitateur magnétique, ajoute 11.3 g (0.05 mole) du produit 5b, puis, sous agitation et très progressivement, 5.7 g de sodium en petits morceaux (apparition d'une coloration bleue persistante). On laisse 30 min sous agitation et à reflux de l'ammoniac, on ajoute 11.8 g de chlorure d'ammonium (jusqu'à décoloration totale) et laisse ensuite revenir progressivement à la température ambiante sous une bonne hotte. Le résidu est repris dans 100 ml d'eau, essore le précipité et le recristallise dans EtOH pour obtenir 2.9 g (38%) de microcristaux crème clair correspondant à l'hydrate du produit cherché, F = 301-304°. (Calc  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 47-05; H, 4-61; N, 27-44; O, 20-89. Tr: C, 47-22, 47-45; H, 4-61, 4-60; N, 27-22, 26-97; O, 20-37, 20-34%).

Le spectre de RMN de ces composé, dans le  $\text{DMSO}-d_6$ , permet de distinguer les signaux suivants:  $\text{H}_3$ : 8-41 ppm;  $\text{H}_6$ : 7-40 ppm;  $\text{H}_7$ : 6-72 ppm ( $J_{\text{H}_6-\text{H}_7}$ : 7 Hz);  $\text{H}_5$ : 11-2 ppm, et enfin un signal étalé sur 0.5 ppm et centré à 7.2 ppm. Ce dernier correspond à 3 Hydrogènes et doit inclure le proton  $\text{H}_1$  ou  $\text{H}_2$  et la molécule d'eau de cristallisation.

(b) *En partant du composé 11b:* La réaction et le traitement étant effectués comme dans le cas précédent, avec les mêmes quantités de réactifs, on obtient 3.4 g (55%) de microcristaux crème-clair, F = 290-295°, correspondant également à un hydrate du produit attendu. (Calc  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 47-05; H, 4-61; N, 27-44; O, 20-89. Tr: C, 47-32, 47-22; H, 4-63, 4-69; N, 27-41, 27-57; O, 20-79%).

RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\text{H}_3$ : 8-30 ppm;  $\text{H}_6$ : 7-32 ppm;  $\text{H}_7$ : 6-62 ppm (avec  $J_{\text{H}_6-\text{H}_7}$ : 7 Hz et  $J_{\text{H}_5-\text{H}_7}$ : 1 Hz), et enfin un signal centré à 3-95 ppm correspondant probablement à la molécule d'eau de cristallisation.

Les deux hydrates précédents ont été sublimés: ils fournissent alors un même hémihydrate F = 281-282° (en tube scellé) dont le spectre de RMN est résumé dans le Tableau IV et dont l'analyse centésimale est la suiv-

Tableau 5. Constantes physico-chimiques des [1H] et [2H] pyrazolo [4,3-c] pyridines disubstituées en 1,4 et en 2,4

N° du composé	Solvant de recristallisation	PtEb/mm = °C et (ou) F°C	Rendement % (temps de chauffage)	Analyses							
				Calculé %				Trouvé %			
				C	H	N	Cl ou S	C	H	N	Cl ou S
6a	cyclohexane	F = 102-103°5	60	50.17	3.58	25.08	21.19	50.17	3.69	25.31	21.08
6b	cyclohexane	F = 97-100	(a) 36 (b) 98	64.05	4.11	17.26	14.58	64.18	4.32	17.09	14.37
12a	ethanol	F = 115°5-116°5	81	62.74	3.49	18.30	15.47	62.77	3.58	18.22	15.57
12b	cyclohexane	F = 54°5-56	(a) 76 (b) 84	64.05	4.11	17.26	14.58	63.91	4.29	17.29	14.74
13	ethanol	F = 222-224	60	50.91	4.27	25.45	19.38	49.66	4.35	25.43	19.70*
14	ethanol	F = 209-212	90	64.72	4.60	17.42	13.26	63.00	4.59	16.79	12.88*
15	ethanol	F = 250-253	93	63.43	3.99	18.49	14.08	63.52	4.02	18.34	13.87
16	ethanol	F = 211	79	64.72	4.60	17.42	13.26	64.52	4.67	17.24	13.09
17	cyclohexane/ benzène 3/1	F = 139-140	67 (110 h)	70.56	5.92	23.51		70.52	5.83	23.35	
18	benzène	F = 153-158	50 (90 h)	76.40	5.77	17.82		76.65	5.82	17.64	
19	cyclohexane/ benzène 4/1	F = 130	48 (15 jours)	75.97	5.37	18.66		76.04	5.26	18.34	
20	cyclohexane/ benzène 1/1	F = 137-138	57 (15 jours)	76.40	5.77	17.82		76.16	5.76	17.91	
21	ethanol	F = 152	50 (2 h)	65.32	6.98	27.70		65.02	7.20	27.47	
22	hexane	F = 60	61 (1 h)	73.35	6.52	20.13		73.05	6.26	20.17	
23	ether de pétrole	F = 68-69**	40	63.14	5.30	31.56		63.25	5.24	31.29	
24	cyclohexane	Eb <sub>13</sub> = 220-230 F = 91-93	80	74.62	5.30	20.08		74.33	5.24	20.02	
25	cyclohexane	Eb <sub>12</sub> = 160-180 F = 32-34	42	73.83	4.65	21.53		74.04	4.71	21.56	
26	cyclohexane	Eb <sub>12</sub> = 190-210 F = 66-67	92	74.62	5.30	20.08		74.55	5.42	19.97	

\*Ecart analytiques dont la cause doit être la même que pour le composé 5a mentionné précédemment.

\*\*Produit très hygroscopique qui suinte sur le bloc à partir de 30° et dont l'analyse centésimale a été effectuée en faisant le prélèvement sous azote.

ante: (Calc C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O, 1/2 H<sub>2</sub>O: C, 52.93; H, 4.44; N, 30.87. Tr: C, 51.97; H, 4.07; N, 30.33%).

*Dihydro-4,5 thioxo-4 [1H ou 2H] pyrazolo [4,3-c] pyridine 32.* (a) En effectuant la sulfuration de l'hydrate obtenu à partir du composé 11b: On chauffe à reflux, pendant 3 h, un mélange formé par 2.5 g de l'hydrate du composé 27-28, 1.8 g de P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> et 90 ml de pyridine puis laisse refroidir. La solution pyridinique surnageante est décantée, le résidu visqueux est lavé deux fois avec 20 ml de pyridine, et les couches organiques réunies sont évaporées au bain marie sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans l'eau, essoré et recristallisé dans EtOH pour donner 1.2 g (54.5%) de microcristaux jaunec clair, F = 275-295° avec décomposition. (Calc C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S: C, 47.68; H, 3.34; N, 27.81; S, 21.18. Tr: C, 47.52; H, 3.43; N, 27.57; S, 20.99%).

(b) On retrouve le même composé en effectuant la sulfuration de l'hydrate formé à partir du composé 5b dans les mêmes conditions que ci-dessus et les spectres IR des deux échantillons de substance sont bien superposables.

*Remarque.* Les essais de débenzylation de composés 24 et 26 par le sodium dans l'ammoniac liquide, effectués dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la débenzylation des pyrazolo [4,3-c] pyridones 5b et 11b, nous ont fourni des substances infusibles à 320° dont les

analyses centésimales ne correspondent à aucun des produits envisagés comme possibles à l'issue de telles réactions.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>S. M. Englert et S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 700 (1934).
- <sup>2</sup>N. Nazarov, D. V. Sokolov et G. J. Litvinenko, *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk.* **80** (1954); *Chem. Abs.* **49**, 6250c (1955).
- <sup>3</sup>T. Takahashi et K. Kanematsu, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **6**, 98 (1958); *Chem. Abs.* **52**, 18450b (1958).
- <sup>4</sup>K. Hohen Loke-Dehringen, D. Saffer, G. Spordi et H. Bretschneider, *Monatsch. Chem.* **92**, 313 (1961).
- <sup>5</sup>L. H. Schlager, *Arch. Pharm.* **296**, 758 (1963); **297**, 338 (1964).
- <sup>6</sup>A. Michaeli, *Ann. der Chemie* **366**, 324 (1909).
- <sup>7</sup>G. M. Badger et R. P. Rao, *Austral. J. Chem.* **18**, 379 (1965).
- <sup>8</sup>A. Dornow et H. V. Plessew, *Chem. Ber.* **99**, 244 (1966).
- <sup>9</sup>S. Hunig et G. Kobrigh, *Ann. der Chemie* **617**, 181 (1958).
- <sup>10</sup>E. C. Taylor et K. S. Hartke, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2452 (1959).
- <sup>11</sup>T. Sato, *J. Org. Chem.* **24**, 963 (1959).
- <sup>12</sup>M. D. Nair, S. R. Mehta et S. M. Kalbag, *Indian J.*

- Chem.* **5**, 464 (1967); <sup>6</sup>S. Sugawara et N. Yoneda, *Brevet Japonais* 8675 (1958); *Chem. Abs.* **54**, 5706e (1960).
- <sup>13</sup>F. Eloy et A. Deryckere, *Chim. Therap.* **6**, 1 (1971).
- <sup>14</sup>E. Bisagni, J. D. Bourzat et J. Andre-Louisfert, *Tetrahedron* **26**, 2087 (1970).
- <sup>15</sup>J. D. Bourzat et E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim.* 1727 (1971).
- <sup>16</sup>E. Bisagni, J. D. Bourzat, J. P. Marquet et J. Andre-Louisfert A paraître avec le présent article. *Tetrahedron* **29**, 435 (1973).
- <sup>17</sup>J. A. Elvidge et R. G. Foster, *J. Chem. Soc.* 981 (1964).
- <sup>18</sup>M. Robba, M. C. Zaluski, B. Roques et M. Bonhomme, *Bull. Soc. Chim.* 4004 (1969).
- <sup>19</sup>J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruet, J. D. Bourzat, J. Andre-Louisfert et E. Bisagni, *Chim. Therap.* **6**, 427 (1971).