

ACCES AUX ALKYL (OU ARYL)-4 DIAMINO-3,6 PYRAZOLO [3,4-b]
 PYRIDINES SUBSTITUEES EN 5 PAR UN GROUPE SR ou Cl

Francis POCHAT

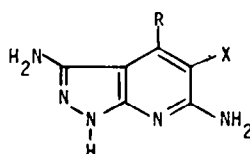
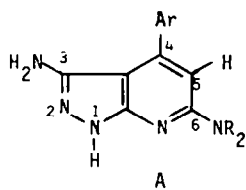
Laboratoire de Synthèse Organique - Université de Rennes I - Campus de Beaulieu
 F. 35042 RENNES CEDEX

(Received in France 9 May 1986)

Résumé - La protection de la fonction amine, des amino-6 cyano-3 méthylthio-5 pyridones-2 1, par le réactif de Vilsmeier, sous forme de groupe formamidine, permet un accès facile, par réaction avec le chlorure de thionyle, aux amino-6 dichloro-2,5 nicotinonitriles 4. La méthode est comparée avec d'autres procédés de chloruration. 4 et son analogue thioalkylé en 5 10, conduisent par condensation avec l'hydrazine aux pyrazolopyridines 11 et 12 avec de bons rendements.

Abstract - Reaction of 6-amino-3-cyano-5-methylthio-2-pyridones, 1, with Vilsmeier reagent leads to protection of the amino group as the formamidine, allowing facile reaction with thionyl chloride to give 6-amino-2,5-dichloro nicotinonitriles, 4. This technique is compared with other chlorination procedures. The title compounds are prepared in good yield by cyclocondensation of hydrazine with 4 and its 5-thioalkyl analog, 10.

La synthèse des pyrazolopyridines a suscité de nombreuses recherches, de part leur intérêt biologique (1). Parmi celles-ci les dérivés diaminés A se distinguant en particulier par leur activité antithrombotique (2). Dans ce travail nous décrivons l'accès à de nouveaux dérivés de ce type 11 et 12 substitués en 5 par un groupe SR ou Cl, et possédant en position 4, soit un groupe aryle, soit un groupe alkyle (3).



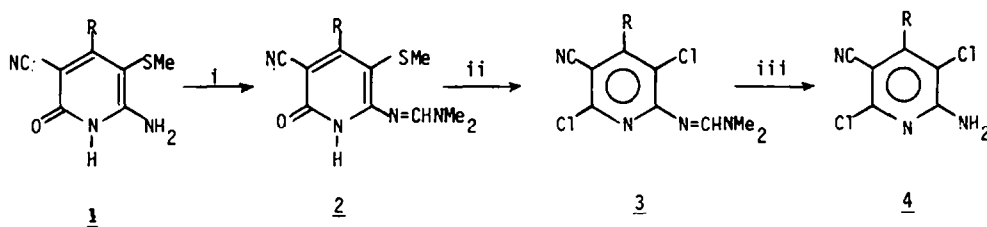
11 : X = Cl

12 : X = SR

I - Accès aux précurseurs chlorés 4, de 11

En étudiant la chloruration désulfénylante par SOCl_2 des aminopyridines substituées en 5 par un groupement SR 1 que nous avons récemment décrites (4), nous avons observé que la protection préalable de la fonction amine par action du réactif de Vilsmeier (5)(6), permettait non seulement une désulfénylation rapide (8 mn de reflux, au lieu de 15 h) mais également lorsque le temps de chauffage est suffisant (2 à 4 h) une deuxième chloration en position-2. Les dérivés 3 ainsi obtenus sont facilement hydrolysés en amino-6 dichloro-2,5 nicotinonitriles 4.

SCHEMA 1



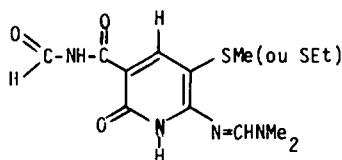
i : DMF/ POCl_3 , 1 à 2 h à 60° ; ii : SOCl_2 (ou SOCl_2 /toluène) Rfx 2 à 4 h ; iii : HCl dilué Rfx 5 à 10 mn.

TABLEAU I - Caractéristiques des produits obtenus 2, 3 et 4

R	F°C	Rdt% ^(b)	F°C	Rdt% ^(c)	F°C (Rdt 100%)
Me	<u>2a</u> 310-311 ^(a)	85	<u>3a</u> 237-238	75	<u>4a</u> 283-284
iso-Pr	<u>2b</u> 247-249	75	<u>3b</u> 149-150	75	<u>4b</u> 167-168
n-Bu	<u>2c</u> 261-262	86	<u>3c</u> 120-122	45	<u>4c</u> 151-152
Ph	<u>2d</u> 315-318 ^(a)	78	<u>3d</u> 193-195	78	<u>4d</u> 241-242
p-Cl-Ph	<u>2e</u> 335-338 ^(a)	80	<u>3e</u> 220-221,5	73	<u>4e</u> 244-245
p-MeO-Ph	<u>2f</u> 320-325 ^(a)	74	<u>3f</u> 212-213	76	<u>4f</u> 209,5-210,5

(a) Fusion avec décomposition ; (b) Rdt en produit recristallisé (pyridine ou pyridine/alcool) ; (c) en produit recristallisé ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$).

Signalons que lorsque $\text{R} = \text{H}$ le dérivé 1 ne conduit pas à 2 mais à l'imide mixte 5 ; ce mode de réaction du réactif de Vilsmeier sur la fonction nitrile a déjà été formulé mais sans isolement du composé (7).

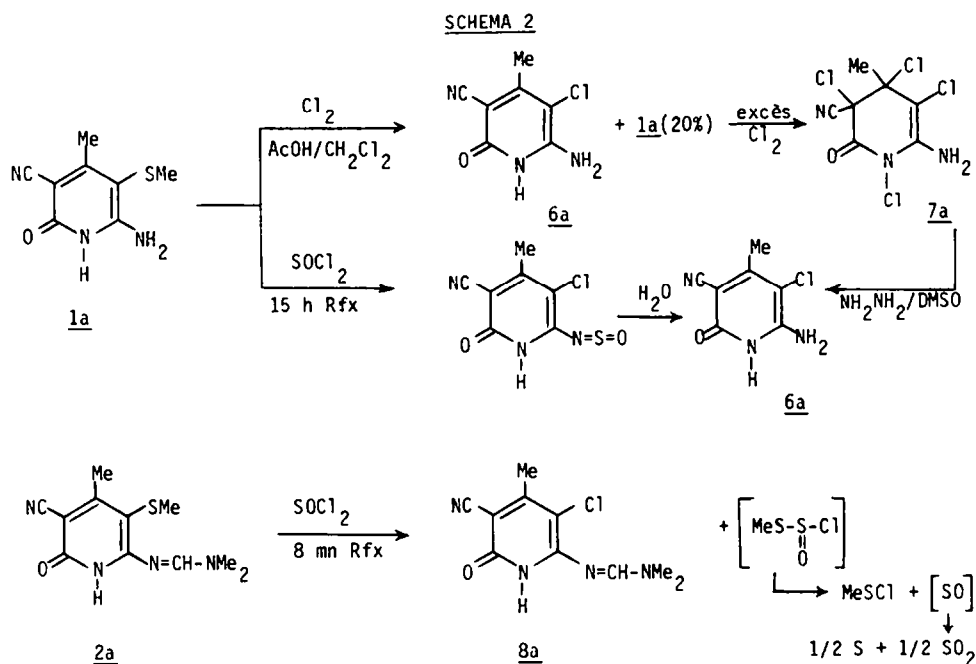
5

ETUDE COMPAREE DES AGENTS D'HALOGENATION

La substitution d'un groupe SR par Cl ayant déjà été observée par action du chlore (dans AcOH (8) ou dans CCl_4 (9)), nous avons essayé d'appliquer cette méthode à la pyridone 1a.

Dans des solvants tels que CCl_4 ou CHCl_3 , la réaction du chlore (à 0° - -20°) conduit à un mélange complexe. Dans l'acide acétique s'il se forme bien le dérivé chloré 6a (schéma 2), celui-ci est toujours souillé par le produit de départ, en raison de la faible solubilité dans la plupart des solvants des pyridones de ce type.

On peut cependant n'obtenir qu'un seul composé dans cette réaction, si l'on utilise

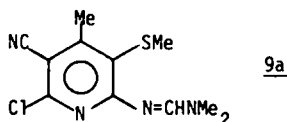


un excès de chlore jusqu'à obtention d'une solution homogène, le produit formé est la dihydropyridone tétrachlorée 7a dont la structure a été établie par RMN ^{13}C , ^1H , analyse et IR (voir partie expérimentale). De tels composés d'addition ne sont pas rares (10), et des N-chloropyridones ont également été reportées récemment (11). Par ailleurs 7a régénère 6a sous l'action de l'hydrazine dans le DMSO.

Il était nécessaire de comparer l'action de SOCl_2 sur le thioéther α -aminé 1a et sur la formamidine correspondante 2a. Tandis que SOCl_2 ne réagit que très lentement sur 1a, solubilisation totale après 15 heures de reflux avec formation de thionylimine (12), la formamidine 2a se dissout très facilement à température ordinaire dans ce réactif, et il suffit d'un court reflux (8 mn) pour précipiter totalement le dérivé monochloré 8a; un chauffage plus prolongé (3 h) mène au dérivé dichloré 3a (schéma 1). La formation de chlorure de sulfényle a pu être mise en évidence.

Signalons que nous avons observé un comportement parallèle de 1a et 2a vis-à-vis du chlorure de sulfuryle (à 0° dans CH_2Cl_2) : transformation partielle de 1a en 6a; transformation rapide de 2a en 8a pur.

Notons enfin qu'à température élevée (2 h à 130°) le réactif de Vilsmeier en excès ne provoque pas la désulfénylation de 1a mais sa chloration en -2 avec obtention de 9a (Rdt 45 %) et de produit de décomposition.

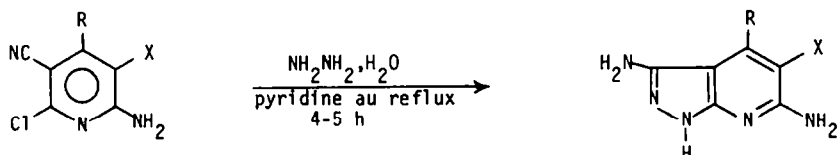


II - PRECURSEURS THIOALKYLES 10 DES PYRAZOLOPYRIDINES

Ceux-ci sont facilement obtenus par action de POCl_3 (13) sur les aminopyridines 1.

III - OBTENTION DES PYRAZOLO [3,4-b] PYRIDINES

L'action de l'hydrazine sur les chloropyridines 4 et 10 mène facilement et avec de très bons rendements aux 1H-pyrazolo [3,4-b] pyridines 11 et 12 respectivement.



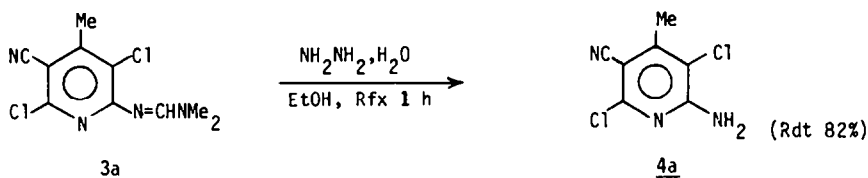
4 : X = Cl

10 : X = SR

11 : X = Cl (Rdts 85-95%)

12 : X = SR (Rdts 70-94%)

Remarque : On peut envisager, a priori, de préparer les pyrazolopyridines 11 directement à partir des dérivés diméthylformaminé 3 (schéma 1), étant donné que l'hydrate d'hydrazine hydrolyse, comme nous l'avons observé, ce groupement en groupe NH_2 . Il suffit, par exemple, de porter au reflux de l'alcool, avec un excès d'hydrazine (5 moles/mole 3) le dérivé 3a pour obtenir 4a.



De même le dérivé phényle 3d dans MeOH fournit 4d dans les mêmes conditions (Rdt 90 %).

A plus haute température il y a formation d'un sous produit diméthylaminé en 2 (25 % env.) résultant de l'action de Me_2NH provenant de l'hydrolyse de HCONMe_2 ;

Nous donnons ci-après les caractéristiques de deux de ces sous produits qui sont rigoureusement identiques à ceux obtenus par action de Me_2NH sur l'amino-6 dichloro-2,5 nicotinonitrile 4.

R = Me : F = 123° (chromato SiO_2 , éther/pentane, 50/50, Rf = 0,90) ;

IR (nujol) $\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2205 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 2,42(s, 3H), 3,21 (s, 6H), 5,14 (s, large, 2H), $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}$: M^+ tr. 210,0672, calc. 210,0672.

R = Ph : F = 194-195° (chromato SiO_2 , éther, Rf = 0,85) ; IR (nujol) $\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2215 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) 3,22 (s, 6H) ; 5,26 (s, large, 2H) ; 7,32-7,67 (m, 5H) ; $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$: M^+ tr. 272,0826 ; calc. 272,0828.

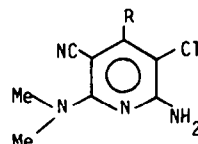


TABLEAU II - Caractéristiques des pyrazolopyridines 11 et 12

Composés	R	X	Rdt. %	F°C (solvant)	IR(nujol) ν C=X	R M N (DMSO d ₆)	Masse M ^t	tr./calc.
<u>11a</u>	Me	Cl	90	328-330 déc (DMSO/EtOH)	1612 1634	2,53(s, 3H) ; 4,86(s, 2H) ^a ; 6,20(s, 2H) ^a ; 11,32(s, 1H) ^a	C ₇ H ₈ ClN ₅	197,047 197,0468
<u>11b</u>	iso-Pr	Cl	95	209-210 (CHCl ₃ /Et ₂ O)	1650 1590	1,46(d, 6H) ; 3,28(sept, 1H) ; 4,75(s, 2H) ^a ; 6,30(s, 2H) ^a ; 11,50(s, 1H) ^a	C ₉ H ₁₂ ClN ₅	225,077 225,0781
<u>11c</u>	n-Bu	Cl	87	237,5-238,5 (EtOH)	1620 1599	0,75-1,90(m, 7H) ; 2,98(t, 2H) ; 4,86(s, 2H) ^a ; 6,30(s, 2H) ^a ; 11,47(s, 1H) ^a	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₅	239,095 239,0937
<u>11d</u>	Ph	Cl	88	237-238 (EtOH/H ₂ O)	1650 1590	3,86(s, 2H) ^a ; 6,47(s, 2H) ^a ; 7,23-7,72(m, 5H) ; 11,54(s, 1H) ^a	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₅	259,063 259,0625
<u>11e</u>	p-Cl-Ph	Cl	90	282-284 (DMSO/EtOH)	1620 1580	3,90(s, 2H) ^a ; 6,54(s, 2H) ^a ; 7,43 et 7,65 (q. arom, 4H) ; 11,57(s, 1H) ^a	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₅	295,020 295,0205
<u>11f</u>	p-MeO-Ph	Cl	88	283-285 (EtOH)	1650 1590	3,83(s, 3H) ; 4,20(s, 2H) ^a ; 6,46(s, 2H) ^a ; 7,09 et 7,35(q. arom., 4H) ; 11,50(s, 1H) ^a	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₅ O	289,071 289,0730
<u>12a</u>	H	SEt	70	169-170 (H ₂ O)	1615 1585	b) 1,05(t, 3H) ; 2,62(q, 2H) ; 6,20(s, 2H) ^a ; 7,01(s, 2H) ^a ; 12,60(s, 1H) ^a	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	209,074 209,0735
<u>12b</u>	Me	SMe	82	262-263 (C ₅ H ₅ N/CHCl ₃)	1620 1605-1585	b) 2,14(s, 3H) ; 2,96(s, 3H) ; 5,50(s, 2H) ^a ; 6,95(s, 2H) ^a ; 13,00(s, 1H) ^a	C ₈ H ₁₁ N ₅ S	209,073 209,0735
<u>12c</u>	Me	p-SPh-Br	94	316-318 déc. (DMSO/EtOH)	1608 1585	2,62(s, 3H) ; 5,01(s, 2H) ^a ; 6,26(s, 2H) ^a ; 6,97 et 7,47(q. arom., 4H) ; 11,30(s, 1H) ^a	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₅ S	349,000 348,9987
<u>12d</u>	n-Bu	SMe	90	232-233 (CHCl ₃)	1623 1608-1590	b) 0,70-2,00(m, 7H) ; 2,20(s, 3H) ; 3,42(t, 2H) ^a ; 5,44(s, 2H) ^a ; 6,96(s, 2H) ^a ; 13,00(s, 1H) ^a	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ S	251,119 251,1204
<u>12e</u>	Ph	SMe	92	248-250 (EtOH/H ₂ O)	1610 1570	b) 2,07(s, 3H) ; 4,60(s, 2H) ^a ; 7,16(s, 2H) ^a ; 7,33-7,61(m, 5H) ; 13,15(s, 1H) ^a	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	271,088 271,0891
<u>12f</u>	p-Cl-Ph	SMe	92	285-287 (EtOH)	1616,1605 1585	b) 2,05(s, 3H) ; 4,74(s, 2H) ^a ; 7,23(s, 2H) ^a ; 7,54(s, 4H) ; 13,20(s, 1H) ^a	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₅ S	305,050 305,0502
<u>12g</u>	p-MeO-Ph	SMe	90	287-289 (EtOH)	1624,1613 1596	2,02(s, 3H) ; 3,87(s, 3H) ; 4,20(s, 2H) ^a ; 6,46 (s, 2H) ^a ; 7,05 et 7,33(q. arom, 4H) ; 11,50(s, 1H) ^a	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O	301,098 301,0997

a) singulet large, échangeable par CF₃CO₂D. b) solvant de RMN : C₅D₅N

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN EM 3601 (60 MHz), les spectres RMN ^{13}C ont été réalisés sur BRUCKER WB 80 DS (20 MHz), référence : TMS.

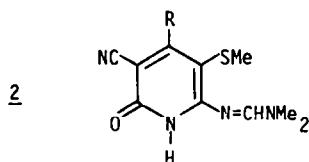
Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN MAT 311, les spectres IR sur PERKIN-ELMER 237. Les points de fusion ($^{\circ}\text{C}$) sont pris à l'aide d'un microscope platine chauffante KOFLER. Les produits nouveaux indiqués par leur formule moléculaire présentent une analyse centésimale correcte (C, H, N et S $\pm 0,44\%$ au plus).

SYNTHESE DES FORMAMIDINES 2a-f

Méthode générale

On agite à $60-65^{\circ}$, la pyridone 1 dans le réactif de Vilsmeier (10 ml/g de 1 ; réactif préparé par addition, à 0° , de 3 volumes de DMF à 4 volumes de POCl_3) pendant 1 heure si R est aliphatique ou 2 heures si R est aromatique. Après hydrolyse sur de la glace et neutralisation (pH 4,5) par AcONa , 3 H_2O , 2 est isolé par filtration. La recrystallisation est effectuée dans la pyridine (2a et 2e) ou à partir du mélange pyridine + alcool.

Caractéristiques : F et Rds voir tableau I ; IR(nujol) $\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ vers 2220 cm^{-1} ;



R M N ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) :

Composés	R	δ_{SMe}	δ_{R}	$\delta_{\text{NMe}_2^a}$	$\delta_{\text{CH=N}}$	δ_{NH^b}
2a ^c	Me	2,14(s,3H)	2,61(s,3H)	2,98(s,6H)	8,12(s,1H)	11,50(1H)
2b	iso-Pr	2,25(s,3H)	1,56(d,6H) ; 4,39(sept,1H)	3,08(d,6H)	8,38(s,1H)	11,60(1H)
2c	n-Bu	2,34(s,3H)	0,77-2,00(m,7H) ; 3,20(t,2H)	3,03(s,6H)	8,35(s,1H)	11,90(1H)
2d	Ph	2,06(s,3H)	7,42-7,82(m,5H)	3,04(s,6H)	8,42(s,1H)	12,60(1H)
2e	p-Cl-Ph	2,09(s,3H)	7,58(s,4H)	3,03(d,6H)	8,38(s,1H)	10,80(1H)
2f	p-MeO-Ph	2,06(s,3H)	3,70(s,3H) ; 7,10 et 7,58(AA' BB', 4H)	3,03(d,6H)	8,33(s,1H)	11,10(1H)

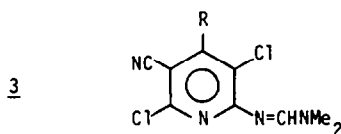
a) NMe_2 peut apparaître à l'état de doublet ou de singulet (14) ; b) NH : singulet très large ; c) 2a : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ M^+ calc. 250,0888 ; tr. 250,090. Analyse calc % : C 52,78 ; H 5,63 ; N 22,38 ; S 12,80. Tr % : C 52,67 ; H 5,61 ; N 22,47 ; S 12,63.

SYNTHESE DES DICHLORO-2,5 FORMAMIDO-6 PYRIDINES 3a-f

La solution de formamidine 2 (5 g) dans SOCl_2 (75 ml) additionnée de toluène (75 ml) est portée à reflux pendant 2 heures, ou jusqu'à dissolution complète de l'intermédiaire monochloré 6 (4 heures sont nécessaires pour l'obtention de 3a). Après élimination des solvants, le résidu est dissous dans CHCl_3 , puis filtré sur petite épaisseur (4 cm) d'alumine d'activité IV pour les dérivés où R est aliphatique (3a-c), ou directement recrystallisé dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3d-f).

Note : La réaction effectuée avec SOCl_2 seul nécessite un volume double de ce réactif (30 ml/g 2).

Caractéristiques : F et Rds (tableau I) ; IR(nujol) $\bar{\nu}_{\text{C}\equiv\text{N}}$ vers 2230 cm^{-1}



3 R M N (CDCl₃) :

Composés	R	δ_R	δ_{NMe_2}	$\delta_{CH=N}$
<u>3a</u>	Me	2,52(s,3H)	3,19(s,6H)	8,54(s,1H)
<u>3b</u>	iso-Pr	1,46(d,6H) ; 3,83(sept,1H)	3,23(s,6H)	8,63(s,1H)
<u>3c</u>	n-Bu	0,76-1,82(m,7H) ; 2,92(t,2H)	3,20(s,6H)	8,56(s,1H)
<u>3d</u>	Ph	7,32-7,69(m,5H)	3,21(s,6H)	8,65(s,1H)
<u>3e</u>	p-Cl-Ph	7,36 et 7,58(AA'BB',4H)	3,23(s,6H)	8,68(s,1H)
<u>3f</u>	p-MeO-Ph	3,89(s,3H) ; 7,03 et 7,38(AA'BB',4H)	3,23(s,6H)	8,65(s,1H)

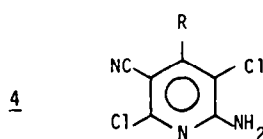
Détermination de masse : 3a C₁₀H₁₀N₄Cl₂, M⁺ : calc. 256,0282 ; tr. 256,028.

Analyse : calc % : C 46,71 ; H 3,92 ; N 21,79. Tr % : C 46,48 ; H 4,02 ; N 21,90.

OBTENTION DES AMINO-6 DICHLORO-2,5 PYRIDINES 4a-f

La solution (ou suspension) de formamidine 3 (2,5 g) dans HCl dilué 3N (40 ml) est portée à reflux 5 mn pour les dérivés où R est aliphatique ou 10 mn pour les dérivés où R est aromatique. Après dilution à l'eau (150 ml) et saturation par NaCl, l'aminopyridine 4 est isolée par filtration et lavage à l'eau. Rdts quantitatifs en produits purs.

F. (tableau I), solvant de recristallisation (pour échantillon analytique) : MeOH, excepté pour 4a : pyridine et 4e : EtOH. Caractéristiques spectrales : IR(nujol) $\nu_{C=N}$ entre 2233 et 2238 cm⁻¹ ;

R M N (CDCl₃) :

Composés	R	δ_R	$\delta_{NH_2}^a)$
<u>4a</u> ^{b)}	Me	2,35(s,3H)	8,33(s,2H)
<u>4b</u>	iso-Pr	1,45(d,6H) ; 3,70(sept, 1H)	5,89(s,2H)
<u>4c</u>	n-Bu	0,77-1,86(m,7H) ; 2,90(t,2H)	5,83(s,2H)
<u>4d</u>	Ph	7,32-7,72(m,5H)	5,80(s,2H)
<u>4e</u>	p-Cl-Ph	7,35 et 7,58(AA'BB',4H)	5,75(s,2H)
<u>4f</u>	p-MeO-Ph	3,85(s,3H) ; 6,95 et 7,32(AA'BB',4H)	5,73(s,2H)

a) singulet large, échangeable avec D₂O ; b) solvant de RMN : C₅D₅N.

Détermination de masse : 4a, C₇H₇N₄Cl₂, M⁺ calc. 200,9860 ; tr. 200,985.

Analyse calc % : C 41,61 ; H 2,49 ; N 20,79 ; Tr. % : C 41,55 ; H 2,50 ; N 20,72.

SYNTHÈSE DE L'IMIDE MIXTE 5

Obtenue selon la méthode générale (1 h à 60-65°) par action du réactif de Vilsmeier sur l'amino-6 cyano-3 thioéthyl (ou thiométhyl)-5 (1H) pyridone-2 1 (R=H). Après avoir hydrolysé sur la glace et tamponné (pH ~ 4,5) par AcONa, il est nécessaire pour faire précipiter 5, d'amener le pH à 6 par addition de NaHCO₃ en poudre. Après repos une nuit, 5 est filtré et lavé à l'eau. 5 (SEt) F = 232-233° (pyridine/EtOH) ; Rdt 70 % ; IR (nujol) : absence de C=N ; C=X à 1720, 1678, 1630, 1573, 1553 cm⁻¹ ; RMN (C₅D₅N) : 1,12 (t, 3H) ; 2,66 (q, 2H) ; 3,03 (d, 6H, NMe₂) ; 8,18 (s, 1H, CH=N) ; 8,83 (s, 1H, CH cycle) ; 9,76 (d, J = 11 Hz, 1H, CHO) ; 12,05 (s, large, 1H)* ; 12,80 (d, large, J = 11 Hz, 1H, NH imide)*.

* - Ces pics, ainsi que le couplage J, disparaissent par agitation avec D₂O.

Détermination de Masse : C₁₂H₁₂N₄O₂S M⁺ calc. 296,0943 ; tr. 296,094.

Analyse calc % : C 48,63 ; H 4,44 ; N 18,90 ; S 10,82. Tr. % : C 48,74 ; H 5,48 ; N 19,12 ; S 10,65.

5 (SMe) F = 260-262° déc. (pyridine) ; Rdt 66 % ; RMN (C_5D_5N) : 2,25 (s, 3H) ; 3,00 (d, 6H) ; 8,16 (s, 1H) ; 8,80 (s, 1H) ; 9,79 (d, J = 11 Hz, 1H) ; 11,80 (s, large, 1H) ; 12,80 (d, large, J ~ 11 Hz, 1H) ce dernier couplage n'a pu être mesuré avec précision du fait de la faible solubilité du dérivé en SMe, dans la pyridine.

SYNTHESE DE LA TETRACHLORODIHYDROPYRIDONE : 7a

Dans la suspension de 5 g de pyridone 1a dans 90 ml de AcOH + 30 ml de CH_2Cl_2 , refroidie dans un bain à -3° (température interne -1°) on fait passer un courant de chlore (env. 25 bulles/sec) jusqu'à dissolution totale (12 mn, la température interne n'excédant pas 5°). On arrête aussitôt le débit gazeux, poursuit l'agitation 30 mn, puis évapore les solvants, (bain à 15° pendant 20 mn puis chauffage progressif jusqu'à 40°). Le résidu solide trituré avec 150 ml d'eau dont le pH est ajusté à 5 par addition d'un peu de AcONa, est filtré puis lavé à l'eau. 7a est obtenu sous forme de cristaux blancs après lavage avec 6 ml de CH_3CN à -20°, et rinçage avec le même solvant. Rdt 5,93 g (80 %). F. instantanée : 273° déc. Recristallisable dans CH_3CN (20 ml/g) F.i. = 274° déc.

Caractéristiques spectrales : IR (nujol) : 3370, 3325, 2265 (faible), 1696, 1675, 1565 cm^{-1} ; RMN 1H (C_5D_5N) : 2,30 (s, 3H) ; 11,40 (s, large, 2H) ; dans le DMSO d_6 : 2,24 (s, 3H) ; 9,80 (s, large, 2H). RMN ^{13}C (DMSO d_6) : C_2 : 163,41 ; C_3 : 60,19 ; C_4 : 74,62 ; C_5 : 79,11 ; C_6 : 165,49 ; $C\equiv N$: 114,48 ; Me : 22,74.

Détermination de masse : $C_7H_5Cl_4N_3O$, M⁺ calc. 286,9186 ; tr. 286,917.

Analyse : calc. % : C 29,09 ; H 1,74 ; Cl 49,07 ; N 14,54. Tr. % : C 29,06 ; H 1,63 ; Cl 49,01 ; N 14,45.

Propriétés : Ce composé est lentement soluble dans la soude N/10 d'où il peut être reprécipité, pratiquement inaltéré, par AcOH dilué.

REAROMATISATION en 6a par action de l'hydrazine dans le DMSO.

La solution de 1g de 7a dans 10 ml de DMSO, plongée dans un bain d'eau à 15°, est additionnée en 3 mn de 0,87 g (5 moles/mole 7a) d'hydrate d'hydrazine. On poursuit l'agitation pendant 10 mn, puis dilue par l'eau (100 ml). On isole 6a par filtration 0,50 g (Rdt 79%). Ce composé a les mêmes caractéristiques que 6a obtenu ci-après.

SYNTHESE DE 6a : par action de $SOCl_2$ sur l'aminopyridone :

On porte à reflux pendant 15 heures la suspension de 2,5 g de pyridone 1a dans 50 ml de $SOCl_2$. Après dissolution, on évapore le réactif. Le résidu visqueux brun rougeâtre, est additionné avec refroidissement, de 40 ml d'eau puis 10 ml d'alcool (réaction exothermique avec important dégagement de SO_2) et 6a est isolé par filtration : 2,24 g (Rdt 95 %). F. (pyridine/alcool) = 340-342° déc. ; IR (nujol) : 2227, 1660, 1640, 1600 cm^{-1} ; RMN (C_5D_5N) : 2,38 (s, 3H) ; 8,00 (s large, 2H) ; 11,40 (s large, 1H).

Détermination de masse : $C_7H_5ClN_2O$, M⁺ calc. 183,0199 ; tr. 183,020. Analyse calc. % : C 45,79 ; H 3,29 ; N 22,88. Tr. % : C 45,52 ; H 3,38 ; N 22,80.

OBTENTION DE 8a : par action de $SOCl_2$ sur la formamido-pyridone

La solution de 1 g de formamidine 2a dans 15 ml de $SOCl_2$ (pour analyse exclusivement dans cet essai, afin d'éviter l'action possible de SO_2Cl_2 présent dans le réactif technique) est portée à léger reflux 8 mn (la précipitation de 8a commencé dès la première minute de Rfx). Après élimination de $SOCl_2$, le solide jaune est lavé par $CHCl_3$, puis séché à 80°. Rdt 0,95 g (100 %) pur en RMN. Recristallisé dans le DMSO, rinçage à l'alcool, puis à l'éther : 0,80 g. F = 343-345° déc. ; IR (nujol) : 2225, 1660, 1635, 1590 cm^{-1} ; RMN (DMSO d_6) : 2,37 (s, 3H) ; 3,09 (d, 6H) ; 8,24 (s, 1H) ; vers 12 (large, 1H).

Détermination de masse : $C_{10}H_{11}N_4OCl$, M⁺ calc. 238,0621 ; tr. 238,062. Analyse calc. % : C 50,32 ; H 4,64 ; N 23,47. Tr. % : C 50,17 ; H 4,75 ; N 23,25.

SYNTHESE DES PYRAZOLOPYRIDINES CHLOREES : 11a-f

Méthode générale

La solution de 3 g du dérivé dichloré 4 et de $NH_4NH_2.H_2O$ (2,5 moles/mole 4) dans la pyridine (30 ml) est portée à reflux 4 heures, puis versée dans l'eau (300 ml) avec addition de NaCl. La pyrazolopyridine 11 est isolée par filtration, sauf dans le cas de 11b qui est extraite au chloroforme (4 x 150 ml). Les composés 11a, c-f, sont d'abord purifiés par reflux avec 25 ml de $CHCl_3$, filtration après retour à température ambiante et rinçage avec $CHCl_3$ à -20°, avant recristallisation. Solvants et caractéristiques : tableau II.

SYNTHESE DES PYRAZOLOPYRIDINES THIOALKYLEES (ou THIOARYLEES) 12a-g

La solution de 3 g d'halogéno-pyridine thioalkylée 10 et de $NH_4NH_2.H_2O$ (3 moles/mole 10) dans la pyridine (20 ml) est portée à reflux 5 heures. Après traitement par l'eau et NaCl, comme précédemment, 12 est isolé par filtration.

Lorsque R est aromatique : 12e, f et g, le produit brut est accompagné de 30 % environ d'amino-6 aryl-4 hydrazino-2 méthylthio-5 nicotinonitrile non cyclisé ($\nu_{C\equiv N}$ entre 2205 et 2210 cm^{-1}), il est alors nécessaire de chauffer (en 40 mn environ) ce mélange solide de 20° jusqu'à

220° (12e) ou 240° (12f et g) pour compléter la cyclisation (on arrête le chauffage dès la température atteinte). Comme précédemment ces composés sont purifiés par CHCl_3 (15 ml), avant recristallisation. Solvants et caractéristiques : tableau II.

Cas de 12a : Après le reflux de 5 h dans la pyridine, on ajoute 20 ml d'eau, et évapore la pyridine. La suspension aqueuse obtenue, est saturée par NaCl, puis 12a est filtré et lavé à l'eau salée.

La recristallisation dans l'eau (30 ml) donne 2,05 g paillettes jaune pâle. $F = 169-170^\circ$. Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}$ calc. % : C 45,91 ; H 5,30 ; N 33,46 ; S 15,32. Tr. % : C 45,85 ; H 5,31 ; N 33,24 ; S 15,16.

REFERENCES

- 1) C.R. HARDY, Revue dans *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **36**, 346 (1984).
- 2) J. ROCH, E. MUELLER, B. NARR, J. NICKL, W. HAARMANN, *Brevet allemand*, 1978, 2 643 753 ; *Chem. Abstr.*, **89**, 6322r (1978) ; *Brevet U.S.*, 1980, 4 224 322 ; *Chem. Abstr.*, **94**, 65677m (1981) ; *Brevet U.S.*, 1981, 4 260 621 ; *Chem. Abstr.*, **95**, 80953n (1981)
- 3) La littérature ne reporte qu'un nombre restreint de dérivés alkylés en 4 : E. FLECKENSTEIN, R. MOHR, *Brevet allemand*, 2 232 038 (1974) ; *Chem. Abstr.*, **81**, 93080m (1974) ; G. LAHM, *Brevet allemand*, 2 605 467 (1977) ; *Chem. Abstr.*, **87**, 152039d (1977) ; E. FLECKENSTEIN, E. HEINRICH, R. MOHR, *Brevet allemand*, 2 230 392 (1974) ; *Chem. Abstr.*, **80**, 108379w (1974)
- 4) F. POCHAT, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5073 (1983)
- la désulfénylation par SOCl_2 donnant de meilleurs rendements avec les pyridones thiométhylées, 1b-1f ont été préparées (Rdts 50 à 89 % excepté 1b 30 %) ; pour ces dérivés lorsque R = aromatique, un bon rendement n'est obtenu qu'en ajoutant le méthylate de sodium à la solution alcoolique chaude (60-70°) du dérivé bromé et de cyanacétamide.
- 5) H. BREDERECK, R. GOMPPER, K. KLEMM et H. REMPFER, *Chem. Ber.*, **92**, 837 (1959)
- 6) N. STEIGER, *Brevet U.S.*, 1965, 3 182 053 ; *Chem. Abstr.*, **63**, 11441c (1965)
- 7) Y. OKAMOTO, K. TAKAGI, A. TAKADA, T. UEDA, *J. Org. Chem.*, **49**, 910 (1984)
- 8) R. GOMPPER et R. KUNZ, *Chem. Ber.*, **99**, 2900 (1966)
- 9) J.C. SHEEHAN, D. BEN-ISHAI et J.U. PIPER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 3064 (1973)
- 10) T.B. PATRICK, G.L. CANTRELL, C. CHANG, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 7434 (1979) ; P.B.D. DE LA MARE *Acc. Chem. Res.*, **7**, 361 (1974) ; R.J. RODBERGER, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 798 (1975)
- 11) A.R. KATRITZKY, G.R. KHAN et D.E. LEAHY, *J. Org. Chem.*, **49**, 4784 (1984)
- 12) M. DAVIS, T.G. PAPROTH et L.J. STEPHENS, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2057 (1973)
- 13) J.A. MOORE, H.H. PÜSCHNER, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 6041 (1959) ; F. POCHAT, résultats non publiés
- 14) J.P. MARSH, L. GOODMAN, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 683 (1967)
D.J. BERTELLI, J.T. GERIG, *ibid.*, **26**, 2481 (1967)
D.L. HARRIS, K.M. WELLMAN, *ibid.*, **50**, 5225 (1968).