

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication : **2 551 756**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **84 13674**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 471/04; A 61 K 31/435 // (A 61 K 31/435,
31:415) (C 07 D 471/04, 211:84, 231:38).

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

②2 Date de dépôt : 5 septembre 1984.

③0 Priorité : JP, 8 septembre 1983, n° 166258.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 15 mars 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *SHIONOGI & CO., LTD.* — JP.

⑦2 Inventeur(s) : Ikuo Adachi, Teruo Yamamori, Motohiko
Ueda et Masami Doteuchi.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Novapat-cabinet Chereau.

⑤4 Dérivés de 4,7-dihydropyrazolo [3,4-b]pyridine et composition pharmaceutique à action anti-hypertensive et de vasodilatation coronaire les renfermant.

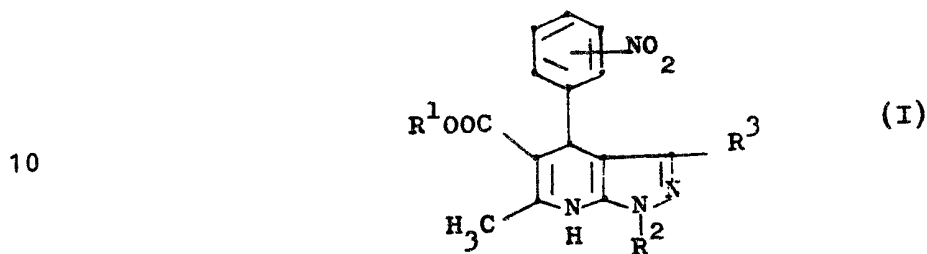
⑤7 Des esters d'acide 1,6-dialkyl-3-substitué-4-nitrophényl-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique en tant que produits bloqueurs de Ca ont des actions puissantes antihypertensives et de vaso-dilatation coronaire et sont utiles dans le traitement de maladies de l'appareil circulatoire, telles que l'angine de poitrine, l'hypertension, la dysfonction cérébro-vasculaire, l'arythmie, etc., sans action d'inhibition des systoles, et sont préparés à partir des esters d'acide nitrobenzylidène-acétoacétique par réaction avec les 5-amino-1-alkylpyrazoles 3-substitués.

FR 2 551 756 - A1

-1-

La présente invention se rapporte à des dérivés de 4,7-dihydropyrazolo [3,4-b]pyridine.

Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à des dérivés de 4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine
5 représentés par la formule générale (I) :

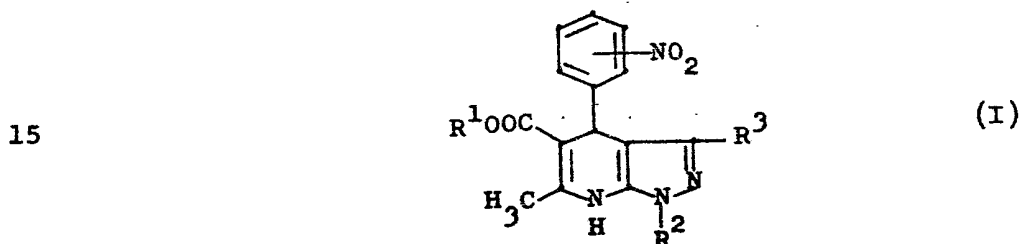


15 où R^1 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R^2 est un groupe alkyle en C_1-C_4 ,
 R^3 est un groupe alkényle en C_2-C_6 , cycloalkényle en

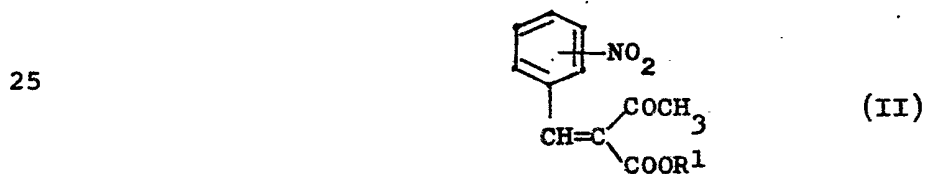
2551756

5 C₄-C₆, cycloalkyle en C₄-C₆, alkyle en C₁-C₄, alkoxy
en C₁-C₄, alkyle en C₁-C₄, cycloalkyle en C₄-C₆, oxyalky-
le en C₁-C₄, cycloalkyle en C₅-C₆, contenant un grou-
pe oxo ou oxo protégé, cycloalkylène pentagonal ou
hexagonal aminoalkyle en C₁-C₄, haloalkyle en C₁-C₄,
adamantyle, 1-méthylpyrrolidinyle ou 1,3-dithiolan-2-
yl|

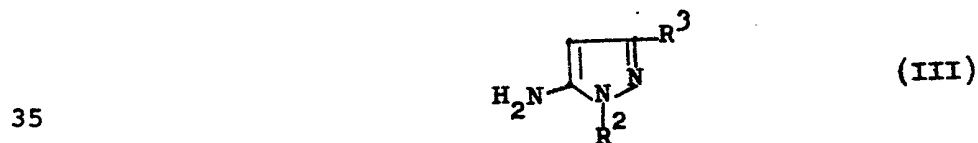
10 et leur production, à savoir la production de dérivés de
4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine représentés par la formu-
le générale (I) :



20 |où R¹, R² et R³ sont chacun tels que désignés ci-dessus|
par la réaction d'un composé représenté par la formule
générale (II) :



30 |où R¹ est tel que défini précédemment| avec un composé
représenté par la formule générale (III) :



2551756

où R^2 et R^3 sont chacun tels que définis ci-dessus|.

Les composés (I) de la présente invention sont classés dans les produits bloqueurs de Ca ayant des actions puissantes anti-hypertensives et de vaso-dilatatoires coronaires et sont utiles dans le traitement de maladies de l'appareil circulatoire telles que l'angine de poitrine, l'hypertension, la dysfonction cérébro-vasculaire, l'arythmie, etc. Les composés (I) n'ont pas d'action inhibitrice des systoles comme effet secondaire.

Les composés (I) de la présente invention sont préparés par l'addition de Michael d'amines hétérocycliques sur des cétones α,β -insaturées accompagnées de réactions de cyclisation concurrentes. Selon le procédé de la présente invention, des dihydropyridines condensées aromatiques comme décrit dans la demande de brevet japonais No. 57-176763 déposée au nom de la demenderesse peuvent être préparées.

Les composés ayant une action de blocage de Ca ont été utilisés dans le traitement de maladies de l'appareil circulatoire telles que l'angine de poitrine, l'hypertension, la dysfonction cérébro-vasculaire, etc..., et les produits bloqueurs de Ca ont été appréciés par leur effet thérapeutique important. Spécialement, on a étudié en tant que produit bloqueur de Ca une série de composés appelés dérivés de 1,4-dihydropyridine. Comme bloqueurs de Ca connus, par exemple, on indique la nifédipine (brevet américain n° 3 485 847), la 1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-3,5-pyridine isobutylméthyle dicarbonique (demande de brevet japonais publiée n° 56-47185), des dérivés de 2-amino-1,4-dihydropyridine (demande de brevet japonais publiée n° 57-20306), des dérivés de 2-pyridyl-1,4-dihydropyridine (demande de brevet japonais publiée sans examen n°54-48796), etc.

2551756

Concernant les dérivés de pyrazolodihydropyridine, leur préparation et leur action de blocage de Ca, la demande de brevet japonais n° 57-176763 par la demanderesse est donnée à titre d'exemple.

5 Dans la définition ci-dessus concernant la formule générale (I) - (III), le groupe alkyle en C₁-C₄ est un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, comprenant, par exemple, les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, et analogues.

10 Le groupe alkényle en C₂-C₆ est le groupe vinyle, 1-propényle allyle, isopropényle, 1-butényle, 2-butényle, 3-butényle, 2-pentényle, 3-pentényle, 2-hexényle, 3-hexényle ou analogues. Le groupe cycloalkényle en C₄-C₆ est le groupe 3-cyclopentényle, 3-cyclohexényle ou analogues. Le groupe cycloalkyle en C₄-C₆ est un groupe alkyle en C₁-C₄ substitué par un groupe cycloalkyle en C₄-C₆ et le groupe cycloalkyle en C₄-C₆ est le groupe cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou analogues, et le groupe alkyle en C₁-C₄ est celui décrit ci-dessus. Le groupe alcoxy en C₁-C₄ est un groupe alkyle en C₁-C₄ substitué par un groupe alcoxy en C₁-C₄ et le groupe alcoxy en C₁-C₄ est le groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, t-butoxy ou analogues et le groupe alkyle en C₁-C₄ est celui décrit ci-dessus. Le groupe cycloalkyle en C₄-C₆ oxyalkyle en C₁-C₄ est un groupe alkyle en C₁-C₄ substitué par un groupe cycloalkyloxy en C₄-C₆ et le groupe cycloalkyloxy en C₄-C₆ est le groupe cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy ou analogues, et le groupe alkyle en C₁-C₄ est celui décrit ci-dessus. Le groupe alkyle en C₅-C₆ contenant un groupe oxo ou oxo protégé est le groupe 2-oxocyclopentyle, 3-oxocyclopentyle, 3-oxocyclohexyle, 4-oxocyclohexyle, 1,4-dioxaspiro|4,5|décan-7-yle, 1,4-dioxaspiro|4,5|décan-8-yle ou analogues. Le groupe cycloalkylène pentagonal ou hexagonal aminoalkyle en C₁-C₄ est un groupe alkyle en C₁-C₄ substitué par un groupe cycloalkylène

15

20

25

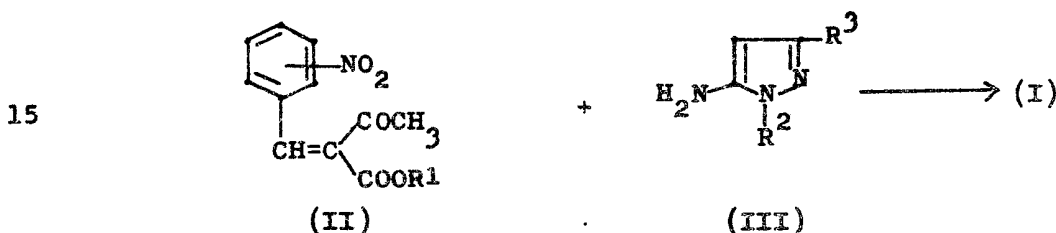
30

35

2551756

5 pentagonal ou hexagonal amino et le groupe cycloalkylène-
amino est le groupe 1-pyrrolidinyle, 1-pipridinyle ou ana-
logue et le groupe alkyle en C₁-C₄ est celui décrit ci-
dessus. Le groupe haloalkyle en C₁-C₄ est le groupe chloro-
méthyle, 2-chloroéthyle, 3-chloropropyle, 4-chlorobutyle,
fluorométhyle, 2-fluoroéthyle, 3-fluoropropyle, 4-fluorobu-
tyle ou analogues.

10 Le composé (I) de la présente invention peut facilement
être préparé par la réaction de réactifs cétoniques
α, β-insaturés (II) avec des dérivés de 5-aminopyrazole
(III).



20

[où R¹, R² et R³ sont chacun comme défini ci-dessus].

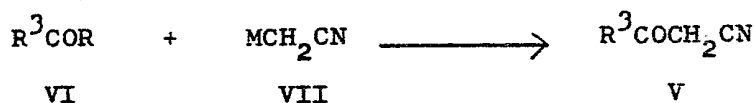
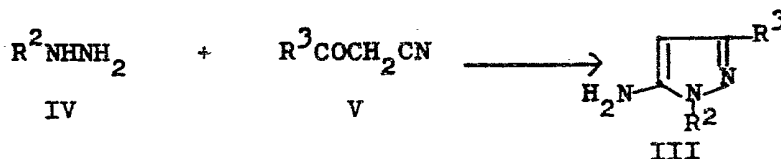
25 Cette réaction est réalisée avec ou sans solvant.
Le solvant utilisé dans cette réaction comprend les alcools,
par exemple le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le t-bu-
tanol et l'éthylèneglycol, les hydrocarbures, par exemple
le benzène, le toluène et le xylène, des éthers, par exem-
ple l'éther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le glyme et
le diglyme, des hydrocarbures halogénés, par exemple le
30 chlorure de méthylène, le chloroforme, le chlorure d'éthy-
lène, le tétrachlorure de carbone, des esters, par exemple
l'acétate d'éthyle, ou d'autres produits, par exemple l'a-
cide acétique, le diméthyl-formaldéhyde et la pyridine.
Un acide ou une base organique peuvent être utilisés comme
35 catalyseur quand c'est nécessaire et le catalyseur acide
comprend un acide minéral tel que l'acide sulfurique,

l'acide chlorhydrique, l'acide phosphorique et analogues, un acide organique, tel que l'acide p-toluènesulfonique, l'acide acétique, l'acide formique et analogues, ou un acide de Lewis, tel que le trifluorure de bore, le chlorure de zinc, le chlorure d'aluminium, le chlorure de magnésium, le chlorure stanneux et analogues, et le catalyseur formé de bases organiques, qui comprend la triéthylamine, la pyridine, la pyrrolidine, la pipéridine et analogues. La réaction se termine de quelques heures à quelques jours et à la température ambiante ou en chauffant à 20-100°C.

Les matières de départ pour la réaction, les 5-aminopyrazoles et les cétones α,β -insaturées sont fabriquées de la manière présentée ci-dessous.

(1) Préparation de 5-aminopyrazoles (III).

Les 5-aminopyrazoles (III) peuvent être fabriqués à la manière présentée dans le schéma de réaction suivant. La réaction de cyclisation des hydrazines (IV) avec divers β -cétonitriles (V) fournit les composés indiqués en titre avec un bon rendement.



|où R^2 et R^3 sont chacun tels que désigné ci-dessus, R représente un halogène ou un reste d'ester et M représente un métal alcalin|

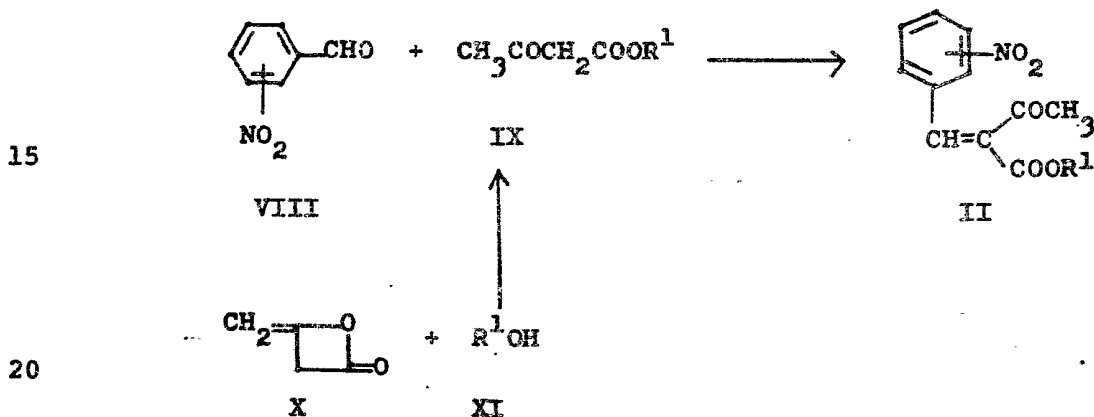
Les β -cétonitriles (V) sont préparés par la réaction

de chlorures d'acides ou de divers esters avec des sels de métaux alcalins d'acétonitrile.

(2) Préparation de réactifs cétoniques α,β -insaturés (II).

5 Les cétones α,β -insaturées (II) sont fabriquées par la réaction de condensation d'aldéhydes (VIII) avec des acétoacétates (IX) selon le schéma de réaction suivant [J. Chem. Soc., 81, 1212 (1902), Ann., 218, 170 (1883), J. Chem. Soc., 3092 (1962)].

10



25 [où R^1 est tel que décrit ci-dessus].

Les acétoacétates (IX) sont fabriqués par la réaction du disétène (X) avec divers alcools (XI) en présence d'un catalyseur formé d'acide sulfurique.

30 Les composés (I) de la présente invention sont fabriqués à partir de la matière de départ, les 5-aminopyrazoles (III) et les réactifs cétoniques α,β -insaturés (II) comme décrit ci-dessus sont indiqués à titre d'exemple ci-dessous.

35 3-allyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

3-(3-butényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydro-
pyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

3-(3-cyclopentényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-
4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

5 3-(3-cyclohexényl)-1,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

3-(3-cyclohexényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

10 3-cyclopentylméthyl-1,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

3-cyclopentylméthyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

1,6-diméthyl-3-(2-méthoxyéthyl)-4-(3-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

15 3-cyclopentylloxyméthyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-
4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

1,6-diméthyl-3-(1,4-dioxaspiro|4,5|décane-7-yl)-4-(3-
nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxy-
late de méthyle.

20 1,6-diméthyl-3-(1,4-dioxaspiro|4,5|décane-8-yl)-4-(3-
nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxy-
late de méthyle.

1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-(3-oxocyclohexyl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

25 1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-(4-oxocyclohexyl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-pyrrolidinométhyl-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

30 3-(4-chlorobutyl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

3-(1-adamantyl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-
dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

35 1,6-diméthyl-3-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)-4-(3-nitrophé-
nyl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de mé-
thyle, et

2551756

1,6-diméthyl-3-(1,3-dithiolan-2-yl)-4-(3-nitrophényl)-
4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

Parmi les composés décrits ci-dessus de la présente invention, les composés contenant un groupe de protection peuvent être transformés en composés correspondants non soumis à la protection par une suppression de la protection. Par exemple, les éthylènes acétals, fabriqués dans les exemples 10 et 11, sont hydrolysés avec de l'acide chlorhydrique dilué ou de l'acide sulfurique dilué dans de l'alcool ou du dioxane pour donner des dérivés oxo correspondants (référence aux exemples 17 et 18).

Les composés de la présente invention ont des actions puissantes anti-hypertensives et de vasodilatation coronaire basées sur l'action de blocage de Ca et aucune action inhibitrice de systoles qui est un des effets secondaires, constituant des défauts des anciens produits de blocage de Ca. Les tests biologiques des composés présentés ci-dessus ont été réalisés comme suit :

Composés :

- (A) : Nifédipine
- (B) : 3-(3-cyclohexényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.
- (C) : 3-cyclopentylméthyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.
- (D) : 3-(3-cyclopentényl)-1,6-diméthyl-4-(nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.
- (E) : 3-(1,3-dithiolan-2-yl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

Procédé expérimental

(1) Action anti-hypertensive

Des rats hypertensifs spontanément (ci-après désignées en abréviation SHR) dont la pression systolique était environ 160 mmHg ont été utilisés sans anesthésie. Après chauff-

fage des SHR à 50°C pendant 2-3 minutes, la pression systolique a été mesurée indirectement par le procédé dit de "taloche sur la queue" en utilisant un Physiographe et une Electrosphygmomanomètre (dit DMP-4B et PE-300, société dite NARCO Biosystems, Inc. Houston). Chaque composé a été administré par voie intrapéritonéale dans les SHR à une dose de 3mg/kg de poids corporel.

(2) Action de vasodilatation coronaire et action inhibitrice de systole.

Les cochons d'Inde (poids corporel : 400 à 800 g.) des deux sexes ont été frappés durement sur la tête, et l'artère carotide a été coupée et soumise à une phlébotomie. Le coeur isolé a été perfusé sous une pression de 50 cm de H₂O par le procédé de Langendorff [Basic Pharmacology & Therapeutics, 9 (4), 181, (1981)]. La solution de bicarbonate dite de Krebs-Ringer contenant 0,5% de sang défibriné à 27°C a été utilisée comme produit de perfusion dans lequel on a introduit continuellement un mélange de 95% d'oxygène et de 5% d'anhydride carbonique. L'écoulement de perfusion a été conduit dans un compte-gouttes et son augmentation ou sa diminution ont été considérées comme une indication de la vasodilatation de la vasoconstriction coronaire. La contraction isométrique du sommet a été enregistrée avec le nombre de gouttes du produit de perfusion coronaire sur un dispositif dit Reticorder (RJG 3006, société dite Nihon Kodon) au moyen d'un dispositif dit F-D pick-up (SB-1T de la société dite Nihon Kodon). Chaque composé a été administré par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc relié à une canule aortique à une dose de 0,1 µg.

5

10

15

20

25

30

35

(Résultats)

Tableau 1 - Action antihypertensive, action de vaso-dilatation coronaire et action inhibitrice de systole

Composés	Maximum d'hypertension (mmHg)	Durée de l'effet (heures)	Changement d'écoulement de perfusion (%)	Changement de tension de contraction (%)
(A)	45	6	+38	-15
(B)	40	6	+13	0
(C)	35	6	+36	0
(D)	60	6	+15	0
(E)	38	6	+15	0

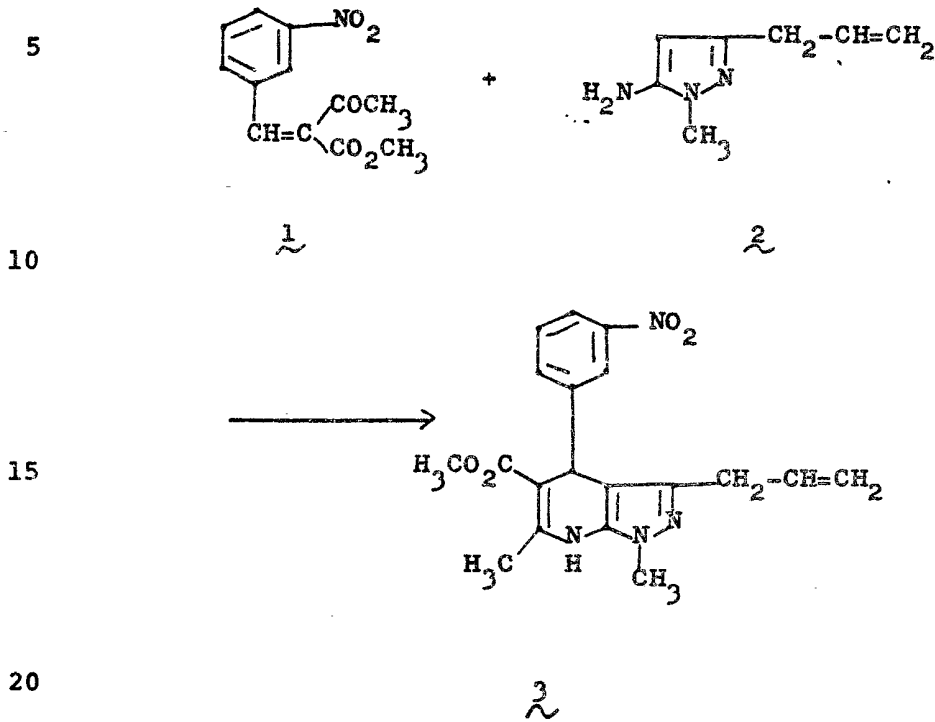
En considérant les résultats présentés ci-dessus, les composés de la présente invention ont des actions distinctement puissantes anti-hypertensives et de vaso-dilatation coronaire mais pas d'action d'inhibition de systole si bien que les composés peuvent être utilisés comme produit pharmaceutique agissant sur l'appareil circulatoire avec moins d'effets secondaires pour les hommes ou les animaux.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale aux hommes ou aux animaux et formulés suivant diverses formes de doses selon le procédé d'administration. Par exemple, on peut préparer des tablettes, ou des comprimés, des capsules, des pilules, des granulés, des granulés fins, des solutions aqueuses, des émulsions, etc. Dans les préparations pharmaceutiques, on peut utiliser des supports ou des diluants classiques ordinaires, tels que le lactose, le saccharose, l'amidon, la cellulose, le talc, le stéarate de magnésium, l'oxyde de magnésium, le sulfate de calcium, la gomme arabe pulvérisée, la gélatine, l'alginate de sodium, le benzoate de sodium, l'acide stéarique, ou analogues. Comme injection, on peut utiliser une solution dans l'eau pour l'injection, une solution saline, une solution dite de Ringer et analogues, ou une suspension dans l'huile de sésame.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés à une dose d'environ 1 - 50 mg par jour pour un adulte dans l'administration orale et à une dose d'environ 0,5 - 20 mg dans l'injection intraveineuse.

La présente invention sera expliquée dans les exemples et les exemples de référence suivants.

Exemple 1



Préparation de 3-allyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

25 Une solution de 0,92 g (3,7 mM) de 3-nitrobenzylidène-acétoacétate de méthyle 1 et de 0,51g(3,7mM)de 3-allyl-5-amino-1-méthylpyrazole 2 dans 5 ml de t-butanol est chauffée à 80°C sous une atmosphère d'azote pendant 3 heures. Après évaporation sous pression réduite, le résidu résultant est dissout dans du chloroforme et la solution est lavée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de sel de silice et élué avec du benzène acétate d'éthyle (1:1) pour donner 1,1 g des composés indiqués en titre sous forme de cristaux jaunes. La recrystal-

30

35

lisation dans l'éther donne 0,8 g de prismes jaunes avec un rendement de 59,6% pf 102 - 105°C.

IR ν_{max} Nujol 3220, 1690, 1348 cm^{-1} .

5

RMn : δ^{CDCl_3} 2,39, 3,58, 3,68 (3H x 3, s), 2,99 (2H,m), 4,92 (2H, m), 5,20 (1H, s), 5,74 (1H, s), 7,11 - 8,06 (5H,m)
Analyse élémentaire : Calculée (%) pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 61,94; H, 5,47 ; N, 15,21.

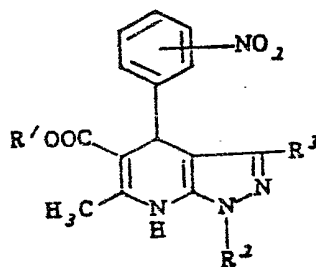
10

Trouvé (%) : C, 61,85 ; H, 5,68 ; N, 14,94.

Exemples 2 - 16

Les composés dans le tableau 2 peuvent être fabriqués de la même manière que dans l'exemple 1. Les constantes physiques, l'analyse élémentaire et les spectres IR et RMN de chaque produit sont décrits dans les tableaux 3 et 4.

20









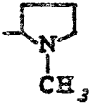



25

30

35

Tableau 2

Exemple	R ¹	R ²	R ³	Emplacement de NO ₂	Rendement (%)
2	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	3	93,6*
3	"	"		"	78,7
4	"	"		2	70,1
5	"	"	"	3	81,7
6	"	"	-CH ₂ - 	2	67,2*
7	"	"	"	3	81,9
8	"	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	"	54,2
9	"	"	-CH ₂ O- 	"	82,7
10	"	"		"	24,7*
11	"	"		"	69,4
12	"	"	-CH ₂ - 	"	79,3*
13	"	"	-(CH ₂) ₄ Cl	"	36,9*
14	"	"		"	68,1*
15	"	"		"	21,5
16	"	"		"	33,0*

* chlorhydrate.

Tableau 3

Exemple	Aspect	Solvants pour la recristallisation	p.f. (°C)	Formule moléculaire	Analyse élémentaire (%)					
					Calculé			Trouvé		
					C	H	N	C	H	N
2	YP	éthanol	170-174 (d)	$C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot HCl$	57,35	5,54	13,38	57,25	5,47	13,27
3	YP	isopropanol	181-183	$C_{21}H_{22}N_4O_4$	63,94	5,62	14,21	64,01	5,50	13,93
4	YP	éthanol	215-217	$C_{22}H_{24}N_4O_4$	64,69	5,92	13,72	64,61	5,82	13,50
5	YP	acétate d'éthyle	195-197	$C_{22}H_{24}N_4O_4$	64,69	5,92	13,72	64,61	5,70	13,74
6	P	acétone	165-170	$C_{22}H_{26}N_4O_4 \cdot HCl$	59,12	6,09	12,53	58,84	5,99	12,35
7	YP	acétate d'éthyle-héxane	159-160	$C_{22}H_{26}N_4O_4$	64,37	6,39	13,65	64,44	6,39	13,62
8	YP	acétate d'éthyle	157-158	$C_{19}H_{22}N_4O_5$	59,06	5,74	14,50	58,91	5,71	14,39
9	YP	acétate d'éthyle	174-175	$C_{22}H_{26}N_4O_5$	61,96	6,15	13,14	61,80	6,17	12,93
10	P	acétone	188-189	$C_{24}H_{28}N_4O_6 \cdot HCl$	57,20	5,60	11,12	57,07	5,80	11,02
11	YL									
12	YP	méthanol	226-230 (d)	$C_{21}H_{25}N_4O_4 \cdot HCl$	56,31	5,85	15,54	56,12	5,83	15,59
13	YP	acétone	159-161	$C_{20}H_{23}ClN_4O_4 \cdot HCl$	52,76	5,31	12,30	52,67	5,10	12,27
14	YP	éther	227-230	$C_{26}H_{30}N_4O_4$	67,51	6,54	12,11	67,38	6,75	11,91
15	YP	acétate d'éthyle	158-160	$C_{21}H_{25}N_4O_4$	61,30	6,12	17,02	60,94	6,24	16,68
16	YN	méthanol	146-150	$C_{19}H_{20}N_4O_4 \cdot 2HCl$	48,66	4,51	11,95	48,66	4,81	12,01

* YP = prismes jaunes, P = prismes incolores, YN = aiguilles jaunes, YL = liquide jaune, (d) = point de décomposition

Tableau 4

Exemple	IR : ν Nujol (cm^{-1})			R.M.N. : δ CDCl ₃
	NH	CO	NC ₂	
2	3430	1690	1345	2,16 (2H,m) ; 2,38 ; 3,57 ; 3,66 (3Hx3, s) ; 4,87 (2H,m) ; 5,24 (1H, s) ; 5,59 (1H,m) ; 7,35-8,11 (5H,m)
3	3380	1700	1345	2,63 (4H,m) ; 2,38 ; 3,59 ; 3,68 (3Hx3,s) ; 3,08 (1H,m) ; 5,23 (1H,s) ; 5,60 (2H,s) ; 6,92 (1H,large s) ; 7,33-8,11 (4H,m)
4	3310	1670	1355	1,66 (3H,m) ; 2,36 ; 3,48 ; 3,68 (3Hx3,s) ; 2,85 (1H,m) ; 5,61 (2H,m) ; 5,86 (1H,s) ; 6,84 (1H,large s) ; 7,09-7,76 (4H,m)
5	3340	1695	1345	1,86 (3H,m) ; 2,39 ; 3,59 ; 3,69 (3Hx3,s) ; 5,28 (1H,s) ; 5,66 (2H,m) ; 6,94 (1H,large s) ; 7,35-8,10 (4H,m)
6	2400	1683	1355*	0,91-1,33 (2H,m) ; 2,40 (3H,s) ; 2,70 (2H,m) ; 3,58 (3H,s) ; 3,67 (3H,s) ; 5,22 (1H,s) ; 7,13-8,03 (4H,m)
7	3350	1700	1350	0,78-2,05 (9H,m) ; 2,19 (2H,m) ; 2,40 ; 3,57 ; 3,66 (3Hx3,s) ; 5,22 (1H,s) ; 6,82 (1H,large s) ; 7,35-8,13 (4H,m)
8	3270	1690	1345	2,40 ; 3,24 ; 3,56 ; 3,65 (3Hx4,s) ; 2,49 (2H,t) ; 3,40 (2H,m) ; 5,27 (1H,s) ; 7,00 (1H,large s) ; 7,73 (4H,m)
9	3225	1690	1345	1,59 (8H,m) ; 2,43 ; 3,54 ; 3,66 (3Hx3,s) ; 3,86 (1H,m) ; 4,01 (2H,m) ; 5,30 (1H,s) ; 6,52 (1H,large s) ; 7,74 (4H,m)
10	3430	1690	1350	0,82-3,02 (9H,m) ; 2,40 ; 3,57 ; 3,67 (3Hx3,s) ; 3,93 (4H,s) ; 5,25 (1H,s) ; 6,70 (1H,large s) ; 7,13-8,08 (4H,m)
11	3430	1690	1350	1,10-2,55 (9H,m) ; 2,39 ; 3,57 ; 3,66 (3Hx3,s) ; 3,87 (4H,s) ; 5,25 (1H,s) ; 6,93 (1H, large s) ; 7,31-8,13 (4H,m)
12	3430	1690	1350	1,72 (4H,m) ; 2,38 (4H,m) ; 2,40 ; 3,53 ; 3,65 (3Hx3,s) ; 3,18 (2H,s) ; 5,28 (1H,s) ; 7,18-8,08 (5H,m)

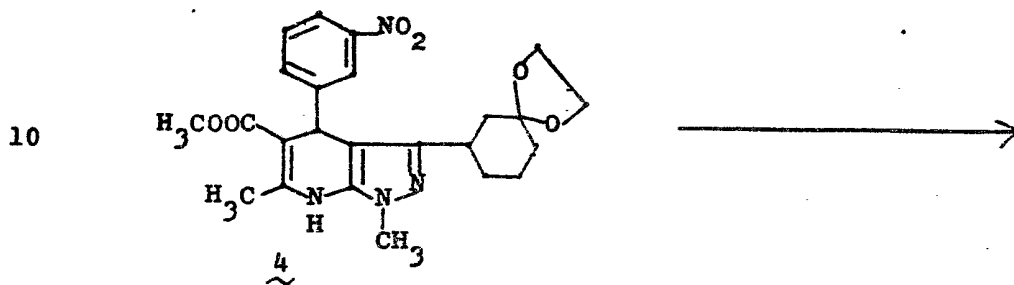
13		1750	1350*	1,64 (4H,m) ; 2,31 (2H,m) ; 2,43 ; 3,62 ; 3,72 (3Hx3,s) ; 3,54 (2H,m) ; 5,27 (1H,s), 7,72 (5H,m)
14	3350	1705	1348	1,27-2,05(15H,m) ; 2,33 ; 3,66 ; 3,71 (3Hx3,s) ; 5,45 (1H,s) ; 6,83 (1H, large s) ; 7,17- 8,08 (4H,m)
15	3240	1685	1350	1,60 (4H,m) ; 2,07 ; 2,39 ; 3,54 ; 3,67 (3Hx4,s) ; 3,00 (3H,m) ; 5,28 (1H,s) ; 6,72 (1H, large s) ; 7,10-8,05 (4H,m)
16	3420	1690	1350	2,37 ; 3,59 ; 3,69 (3Hx3,s) ; 3,27 (4H,m) ; 5,23 (1H,s) ; 7,27-8,13(5H,m)

* chlorhydrate.

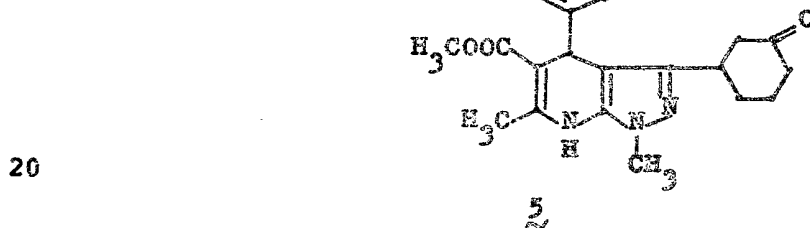
Exemple 17

Préparation de 1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-(3-oxo-cyclohexyl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

5



15



25

A une solution de 0,15 g (0,32 mM) de 1,6-diméthyl-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]décan-7-yl)-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle 4 dans 1 ml de dioxane on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique 10% et le mélange est agité sous une atmosphère d'azote pendant 20 heures. Après évaporation sous pression réduite, le résidu résultant est dissout dans du chlorure de méthylène et la solution est lavée avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et puis avec de l'eau, séchée sur le sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice et

35

élué avec du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (1:1) pour donner 0,097 g du composé indiqué en titre sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 73,3%.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3430, 1705, 1355 cm^{-1} .

5 RMN : δ^{CDCl_3} 0,95-2,92 (9H, m), 1,39, 3,57, 3,67 (3H x 3, s), 5,24 (1H, s), 7,20-8,13 (5H, m).

10 Par traitement avec HCl/éther, 0,097 g du composé ci-dessus est transformé en chlorhydrate qui, par recristallisation dans l'acétone, donne 0,056 g de prismes incolores, pf 162 - 164°C.

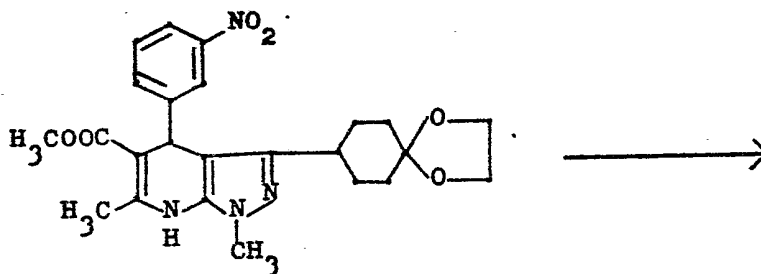
Analyse élémentaire : Calculée (%) pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 57,33 ; H, 5,47 ; N, 12,16;

Trouvé (%) : C, 57,23 ; H, 5,36 ; N, 11,82.

15 Exemple 18

Préparation de 1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3-(4-oxocyclohexyl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

20



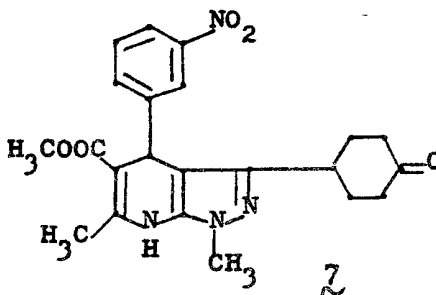
25

6

30

35

5



10

Le composé indiqué en titre peut être fabriqué de la même manière que dans l'exemple 17 avec un rendement de 95,1% sous forme de chlorhydrate, prismes incolores pf 174 - 175°C (décomposition).

15

Analyse élémentaire : calculée (%) pour $C_{22}H_{24}N_4O_5 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ C, 56,23 ; H, 5,58 ; N, 11,92.
 Trouvé (%) C, 56,13 ; H, 5,65 ; N, 11,64.

IR: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3425, 1700, 1350 cm^{-1} .

20

RMN : δ^{CDCl_3} 1,43-2,87 (9H, m), 2,43, 3,59, 3,70 (3H x 3, s), 5,29 (1H, s), 6,73 (1H, large, s), 7,30-8,12 (4H, m).

Exemple 19

Composition (tablettes ou comprimés)

25

3-(3-cyclohexényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle... 10 mg
 Amidon de maïs 50 mg
 Gélatine 7,5 mg
 Produit dit Avicel (cellulose microcristalline)..... 25 mg
 Stéarate de magnésium 2,5 mg

30

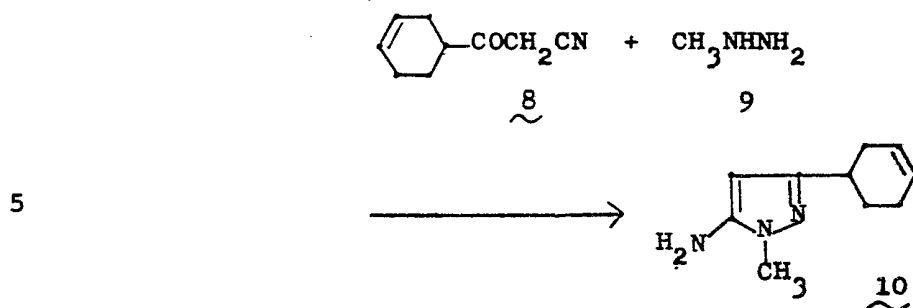
Total 95 mg

La composition est transformée en une tablette ou un comprimé.

35

Exemple de référence 1

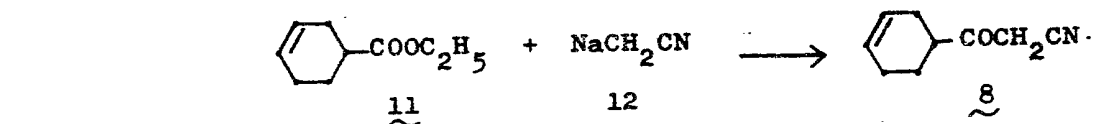
i) Préparation de 5-amino-3-(3-cyclohexényl)-1-méthylpyrazole.



10 Une solution de 1,91 g (12,8 mM) de 3-cyclohexénylcarbonyl-acétonitrile (8) et de 0,7 ml (13,1 mM) de méthylhydrazine 9 dans 2 ml d'éthanol est agitée à la température ambiante pendant 20 heures et évaporée sous pression réduite. Le résidu résultant est recristallisé dans l'éther isopropylique pour donner 1,73 g du composé indiqué en titre sous forme de prismes jaune clair avec un rendement de 75,0%, pf 146 - 148°C.

20 RMN : δ CDCl_3 1,45-2,53 (6H, m), 2,75 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,72 (2H, large), 5,36 (1H, s), 5,63-5,80 (2H, m).

ii) Préparation de 3-cyclohexenylcarbonylacétronile



30 A une suspension de 1,25 g (2,60 mM) d'hydrure de sodium à 50% dans 10 ml de toluène on ajoute goutte à goutte une solution de 2,01 g (1,30 mM) de 3-cyclohexénylcarboxylate d'éthyle 11 et de 0,96 g (2,34 mM) d'acétonitrile dans 4 ml de toluène sous une atmosphère d'azote en une heure et le mélange est agité à 85°C pendant 8 heures. Après refroidissement, de la glace-eau froide est ajoutée au mélange. La phase aqueuse est séparée, lavée avec du toluène, rendue acide avec de l'acide chlorhydrique à 10%, et extraite avec du toluène. La solution extraite est lavée avec

35

5 une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et
puis avec de l'eau, séchée sur le sulfate de magnésium
et évaporée sous pression réduite. Le résidu résultant
est chromatographié sur du gel de silice et élué avec
du chloroforme pour donner 1,91 g du composé indiqué en
titre 8 sous forme d'huile jaune avec un rendement de 98,4%.

10 RMN : δ^{CDCl_3} 1,38-2,48 (6H, m), 2,80 (1H, m), 3,60 (2H,
s), 5,50-5,80 (2H, m).

10 Exemples de référence 2-14

Les composés dans le tableau 5 peuvent être fabriqués
de la même manière que dans l'exemple de référence 1.

15

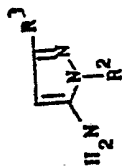
20

25

30

35

Tableau 5

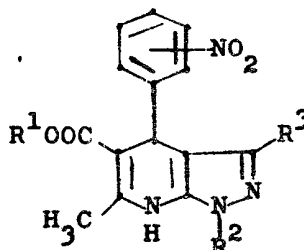


Référence	R ¹	R ²	R ³	Rendement (%)	P.f. (°C)	R.M.N. : δ CDCl ₃
2	CH ₃	-CH ₂	CH=CH ₂	16,3	52-55	3,23(2H,m) ; 3,57(3H,s) ; 3,62(2H,large s) ; 5,09 (2H,m) ; 5,33 (1H,s) ; 5,99(1H,m)
3	"	-CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂ *	40,1		2,42(4H,m) ; 3,52(3H,s) ; 3,58(2H,large s) ; 4,99(2H,m) ; 5,27(1H,s) ; 5,82(1H,m)
4	"	"		59,3	102-105	2,23-2,95(4H,m) ; 3,17-3,82(3H,m) ; 3,57(3H,s) ; 5,35(1H,s) ; 5,71 (2H,s)
5	"	-CH ₂		64,9	106-107	0,93-2,32(9H,m) ; 2,47(2H,m) ; 3,51(3H,s) ; 3,60(2H,large s) ; 5,28(1H,s)
6	"	-CH ₂	CH ₂ OCH ₃ *	80,7		2,73(2H,t) ; 3,60 ; 3,55(3Hx2,s) ; 3,60(2H,t) ; 3,47(2H,large s) ; 5,35(1H,s)
7	"	-CH ₂	-O-	24,6	112-114	1,38-1,90(8H,m) ; 3,47(2H,large s) ; 3,60(3H,s) ; 4,00(1H,m) ; 4,31(2H,s) ; 5,55(1H,s)
8	"	"		42,0	133-138	1,03-2,20(6H,m) ; 2,77(1H,m) ; 3,55(2H,large s) ; 3,57(3H,s) ; 3,90(4H,s) ; 5,28(1H,s)
9	"	"		75,6	167-171	1,33-2,05(8H,m) ; 2,55(1H,m) ; 3,57(3H,s) ; 3,71(2H,large s) ; 3,94(4H,s) ; 5,36(1H,s)
10	"	-CH ₂		49,5		1,65-2,10(4H,m) ; 2,82-3,25(4H,m) ; 3,62(3H,s) ; 3,85(2H,s) ; 5,66(1H,s) ; 6,67(2H,large s)
11	"	"	-(CH ₂) ₄ -Cl*	56,7		1,53-2,05(4H,m) ; 2,49(2H,m) ; 3,52(4H,m) ; 3,53(3H,s) ; 5,30(1H,s)
12	"	"		89,5	190-191	1,65-2,15(15H,m) ; 3,40(2H,large s) ; 3,60(3H,s) ; 5,38(1H,s)
13	"	"		54,7	138-139	1,48-2,48(5H,m) ; 2,24 ; 3,59(3Hx2,s) ; 3,10(2H,m) ; 3,53(2H,large s) ; 5,47(1H,s)
14	"	"		49,5	77-80	3,17-3,77(6H,m) ; 3,56(3H,s) ; 5,33(1H,s) ; 5,60(1H,s)

* huile

Revendications

1. A titre de produit industriel nouveau, le dérivé de 4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine représenté par la formule générale :



15 |où R¹ est un groupe alkyle en C₁-C₄,
R² est un groupe alkyle en C₁-C₄,
R³ est un groupe alkényle en C₂-C₆, cycloalkényle en C₄-
C₆, cycloalkyle en C₄-C₆ alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-
C₄ alkyle en C₁-C₄, cycloalkyle en C₄-C₆ oxyalkyle en C₁-
C₄, cycloalkyle en C₅-C₆ contenant un groupe oxo ou
20 oxo protégé, cycloalkylène pentagonal ou hexagonal
aminoalkyle en C₁-C₄, haloalkyle en C₁-C₄, adamantyle,
1-méthylpyrrolidinyle ou 1,3-dithiolan-2-yle|

et ses sels d'addition avec les acides.

25 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est formé par le 3-(3-cyclohexényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

30 3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est formé par le 3-cyclopentylméthyl-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est formé par le 3-(3-cyclopentényl)-1,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo|3,4-b|pyridine-5-carboxylate de méthyle.

35 5. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est formé par le 3-(1,3-dithiolan-2-yl)-1,6-diméthyl-4-

(3-nitrophényl)-4,7-dihydropyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate de méthyle.

5 6. Composition pharmaceutique à activité anti-hypertensive et de vaso-dilatation coronaire, caractérisée en ce qu'elle renferme, en tant qu'ingrédients actifs, au moins un des composés de la revendication 1.